

Rec'd PCT/PTO 20 JUN 2005  
PCT/PTO 03/17722  
02.03.04



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGIA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

RECEIVED	
23 MAR 2004	
WIPO	PCT

## CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200203003 , que tiene fecha de presentación en este Organismo el 26 de Diciembre de 2002

Madrid, 7 de Enero de 2004

El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica.

P.D.

Mº DEL MAR BIARGE MARTINEZ

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

**BEST AVAILABLE COPY**



08.03.04

## INSTANCIA DE SOLICITUD

NÚMERO DE SOLICITUD

P200203003

## (1) MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION☐ MODELO DE UTILIDAD

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

## (2) TIPO DE SOLICITUD:

☐ ADICIÓN A LA PATENTE☐ SOLICITUD PROVISIONAL☐ CAMBIO DE MODALIDAD☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

## (3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN

MODALIDAD

N.º SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

## (4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

MADRID

CÓDIGO

[2][8]

(5) SOLICITANTES: APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL  
ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

NOMBRE

NACIONALIDAD  
ESPAÑOLACÓDIGO PAÍS  
ES

DNI/CIF

CNAE

PYME

## (6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO RONDA DEL GENERAL MITRE, 151

LOCALIDAD BARCELONA

PROVINCIA

PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS  
Dpto. SECRETARÍA GENERAL  
REPROGRAFÍA  
Panamá, 1 - Madrid 28071

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL

08022

CÓDIGO PAÍS

ES

CÓDIGO PAÍS

ES

## (7) INVENTORES:

APELLIDOS

NOMBRE

- 1- DAL PIAZ
- 2- AGUILAR IZQUIERDO
- 3- BUIL ALBERO
- 4- CARRASCAL RIERA

VITTORIO  
NURIA  
MARIA ANTONIA  
MARTANACIONALIDAD  
ITALIANA  
ESPAÑOLA  
ESPAÑOLA  
ESPAÑOLACÓDIGO  
IT  
ES  
ES  
ES

## (8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O EL ÚNICO INVENTOR

## (9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL☒ CONTRATO☐ SUCESIÓN

## (10) TÍTULO DE LA INVENCION:

NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDAZIN-3(2H)-ONA

## (11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI☒ NO

## (12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

## (13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO  
PAÍS

NÚMERO

FECHA

## (14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/1986 DE PATENTES

☐

## (15) AGENTE/REPRESENTANTE NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

ANTONIO TAVIRA MONTES-JOVELLAR (772(2)) Colegiado número 566

Miguel Ángel 21 28010 - Madrid España

## (16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN N.º DE PÁGINAS: 109☒ N.º DE REIVINDICACIONES: 26☐ DIBUJOS. N.º DE PÁGINAS:☐ LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS:☒ RESUMEN☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN☐ OTROS

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

ANTONIO TAVIRA MONTES-JOVELLAR  
por mi comparecencia

(VER COMUNICACIÓN AL DORSO)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

## NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art.81 del R.D. 2245/1986.

10. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

mailto:rmacion@oeppm.es  
www.oeppm.es

C/ PANAMÁ, 1 - 28071 MADRID

NÚMERO DE SOLICITUD

P200203003

MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

TIPO DE SOLICITUD:

☐ ADICION A LA PATENTE

☐ SOLICITUD PROVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACION SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN

MODALIDAD

N.º SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACION EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACION:

MADRID

CODIGO

218

SOLICITANTES: APELLIDOS O DENOMINACION SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CODIGO PAIS

DNI/CIF

CNAE

PYME

DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO

LOCALIDAD

PROVINCIA

PAIS RESIDENCIA

NACIONALIDAD

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CODIGO POSTAL

CODIGO PAIS

CODIGO PAIS

INVENTORES:

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CODIGO

5- GRACIA FERRER

6- GIOVANNONI

7- VERGELLI

JORDI  
MARIA PAOLA  
CLAUDIA

ESPAÑOLA  
ITALIANA  
ITALIANA

ES  
IT  
IT

EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR  
EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O EL ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCION DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☒ CONTRATO

☐ SUCESION

TITULO DE LA INVENCION:

EFFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

DECLARACIONES DE PRIORIDAD:  
PAIS DE ORIGEN

CODIGO  
PAIS

NÚMERO

FECHA

EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/1986 DE PATENTES

AGENTE/REPRESENTANTE NOMBRE Y DIRECCION POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.L. NOMBRE Y CODIGO)(RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

ANTONIO TAVIRA MONTES-JOVELLAR (772(2)) Colegiado número 566

Miguel Ángel 21 28010 - Madrid España

RELACION DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCION N.º DE PAGINAS: 109

☒ N.º DE REIVINDICACIONES: 26

☐ DIBUJOS. N.º DE PAGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PAGINAS:

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACION

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCION

☐ OTROS

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

ANTONIO TAVIRA MONTES-JOVELLAR  
por mi compañero

(VER COMUNICACION AL DORSO)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACION SOBRE LA TASA DE CONCESION:

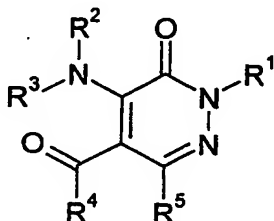
Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art.81 del R.D. 2245/1986.



## RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Nuevos derivados de piridazin-3(2H)-ona de fórmula (I):



(I)

en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente cada uno: un átomo de hidrógeno; o grupos orgánicos; R<sup>3</sup> representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

átomos de halógeno o grupos orgánicos; R<sup>5</sup> representa un grupo -COOR<sup>7</sup> o un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

átomos de halógeno; o grupos orgánicos. También se describe el uso de dichos derivados en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades que se alivien mediante la inhibición de la fosfodiesterasa 4.

GRÁFICO





SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

P200203003

(21) NÚMERO DE SOLICITUD

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN

26 DIC. 2002

(62) PATENTE DE LA QUE ES  
DIVISIONARIA

(31) NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

(32) FECHA

(33) PAÍS

(71) SOLICITANTE (S)

ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

DOMICILIO Ronda del General Mitre, 151, 08022 NACIONALIDAD española  
Barcelona, España

(72) INVENTOR (ES)

VITTORIO DAL PIAZ, NURIA AGUILAR IZQUIERDO, MARIA ANTONIA BUIL ALBERO,  
MARTA CARRASCAL RIERA, JORDI GRACIA FERRER, MARIA PAOLA GIOVANNONNI y CLAUDIA VERGE  
LLI

(51) Int. Cl.

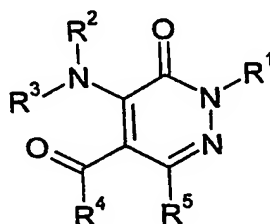
GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(54) TÍTULO DE LA INVENCION

"NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDAZIN-3(2H)-ONA"

(57) RESUMEN

Nuevos derivados de piridazin-3(2H)-ona de fórmula (I):



(I)

en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente cada uno: un átomo de hidrógeno; o grupos orgánicos; R<sup>3</sup> representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

átomos de halógeno o grupos orgánicos; R<sup>5</sup> representa un grupo -COOR<sup>7</sup> o un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

átomos de halógeno; o grupos orgánicos. También se describe el uso de dichos derivados en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades que se alivien mediante la inhibición de la fosfodiesterasa 4.

## NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDAZIN-3(2H)-ONA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridazin-3(2H)-ona  
5 terapéuticamente útiles, a procedimientos para su preparación y composiciones  
farmacéuticas que los contienen. Estos compuestos son inhibidores potentes y  
selectivos de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) y, por tanto, son de utilidad en el tratamiento,  
prevención o supresión de estados patológicos, enfermedades y trastornos conocidos  
por ser susceptibles de mejora mediante la inhibición de PDE4.

10 Las fosfodiesterasas (PDEs) comprenden una superfamilia de enzimas responsables  
de la hidrólisis e inactivación de los segundos mensajeros, monofosfato de adenosina  
cíclico (cAMP) y monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Hasta la fecha se han  
identificado once familias diferentes de PDE (PDE1 a PDE11), que se diferencian en la  
15 preferencia por el sustrato, la actividad catalítica, la sensibilidad a activadores e  
inhibidores endógenos y en los genes que las codifican.

La familia de isoenzimas PDE4 presentan una alta afinidad por el AMP cíclico pero  
tiene una débil afinidad por el GMP cíclico. Se ha asociado un aumento en los niveles  
20 de AMP cíclico causado por la inhibición de PDE4 con la supresión de la activación  
celular en una amplia gama de células inflamatorias e inmunes, incluyendo linfocitos,  
macrófagos, basófilos, neutrófilos y eosinófilos. Por otro lado, la inhibición de PDE4  
reduce la liberación de la citoquina Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). La biología  
de la PDE4 se describe en varias revisiones recientes, por ejemplo, M. D. Houslay,  
25 *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **2001**, 69, 249-315; J. E. Souness et al.  
*Immunopharmacol.* **2000** 47, 127-162; o M. Conti and S. L. Jin, *Prog. Nucleic Acid*  
*Res. Mol. Biol.* **1999**, 63, 1-38.

A la vista de estos efectos fisiológicos, se han descrito recientemente inhibidores de  
30 PDE4 de diversas estructuras químicas para el tratamiento o prevención de  
enfermedades inflamatorias crónicas y agudas y para otros estados patológicos,  
enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de alivio mediante la  
inhibición de PDE4. Véanse, por ejemplo, los documentos, US 5449686, US 5710170,

WO 98/45268, WO 99/06404, WO 01/57025, WO 01/57036, WO 01/46184, WO 97/05105, WO 96/40636, US 5786354, US 5773467, US 5753666, US 5728712, US 5693659, US 5679696, US 5596013, US 5541219, US 5508300, US 5502072 o H. J. Dyke and J. G. Montana, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 1999, 8, 1301-1325.

5

Están en desarrollo activo unos pocos compuestos que tienen la capacidad de inhibir de forma selectiva la fosfodiesterasa 4. Ejemplos de estos compuestos son cipamfilina (patente europea número 0 389 282 B1), arofilina (patente europea número 0 435 811 B1), cilomilast, roflumilast (patente europea número 0 706 513 B1), mesopram 10 (patente europea número 0 859 766 B1) y pumafentrina (patente PCT número 98/21208 A1).

15

Los autores de la presente invención han descubierto ahora que una nueva serie de derivados de piridazin-3(2H)-ona son inhibidores potentes y selectivos de PDE4 y, por tanto, son útiles en el tratamiento o prevención de estos estados patológicos, enfermedades y trastornos, en particular, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o síndrome del intestino irritable

20

Los compuestos de la presente invención se pueden usar también combinados con otros fármacos conocidos por ser eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, se pueden usar combinados con esteroides o agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A, rapamicina o bloqueadores de los

25

receptores de linfocitos T. En este caso, la administración de los compuestos permite una reducción de la dosificación de los otros fármacos, previniendo así la aparición de los efectos secundarios indeseados asociados con esteroides y con inmunosupresores.

30

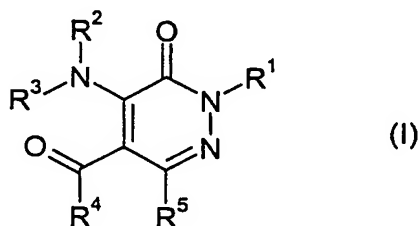
Al igual que otros inhibidores de PDE4 (véanse las referencias anteriormente), los compuestos de la invención se pueden usar también para bloquear los efectos ulcerogénicos inducidos por una diversidad de agentes etiológicos, tales como fármacos antiinflamatorios (agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos),

---

agentes estresores, amoníaco, etanol y ácidos concentrados. Estos se pueden usar solos o combinados con antiácidos y/o fármacos antsecretorios en el tratamiento preventivo y/o curativo de patologías gastrointestinales como las úlceras inducidas por fármacos, úlceras pépticas, úlceras relacionadas con H. Pylori, esofagitis y enfermedad de reflujo gastroesofágico.

Los compuestos se pueden usar también en el tratamiento de situaciones patológicas en las que se produce lesión a las células o tejidos por medio de estados como anoxia o la producción de un exceso de radicales libres. Ejemplos de tales efectos beneficiosos son la protección del tejido cardíaco después de una oclusión de la arteria coronaria o la prolongación de la viabilidad celular y tisular cuando se añaden los compuestos de la invención para conservar soluciones destinadas a almacenar órganos para trasplante o fluidos como la sangre o esperma. También son beneficiosos en la reparación de tejidos y en la curación de heridas.

Por consiguiente, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I):



en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente cada uno:

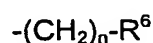
- un átomo de hidrógeno;
- un grupo seleccionado de acilo, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo;
- un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y

grupos hidroxí, alcoxi, ariloxi, alquiltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo;

- 5
- un grupo arilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxí, hidroxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxi, alquilenodioxí, alcoxiacilo, ariloxi, acilo, aciloxi, alquiltio, amino, nitro, ciano, mono- o di-alquilamino, acilamino, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

- 10
- un grupo heterocíclico saturado o insaturado que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxí, hidroxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxi, alquilenodioxí, alcoxiacilo, ariloxi, acilo, aciloxi, alquiltio, oxo, amino, nitro, ciano, mono- o di-alquilamino, acilamino, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

- 15
- un grupo de fórmula



en la que n es un número entero que varía de 0 a 4 y  $\text{R}^6$  representa:

- 20
- un grupo cicloalquilo o cicloalqueno;
  - un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxí, alcoxi, alquilenodioxí, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- 25
- o un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4,

sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxilo, alcoxi, alquilenodioxo, amino, mono- o di-alquilamino, nitrilo, ciano o trifluorometilo;

5

R<sup>3</sup> representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- 10 • grupos alquilo y alquilenilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y
- grupos fenilo, hidroxilo, hidroxycarbonilo, hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, alcoxi, cicloalcoxi, nitrilo, ariloxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamoilo, acilo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, 15 alcóxicarbonilo, carbamoilo o mono- o di-alquilcarbamoilo, ureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

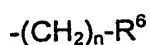
20

R<sup>5</sup> representa un grupo -COOR<sup>7</sup> o un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo y alquilenilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y 25 grupos fenilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo o mono- o di-alquilcarbamoilo; y
- grupos fenilo, hidroxilo, alquilenodioxo, alcoxi, cicloalquiloxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamoilo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, nitrilo, acilo, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo, mono- o di-

alquilcarbamoilo, ureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

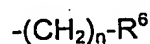
5 en la que R<sup>7</sup> representa un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, alcoxi, arilo, alquiltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo y mono- o di-alquilcarbamoilo o un grupo  
10 de fórmula



en la que n y R<sup>6</sup> son como se definen anteriormente; y

15 R<sup>4</sup> representa:

- un átomo de hidrógeno;
- un grupo hidroxilo, alcoxi, amino, mono- o di-alquilamino;
- 20 • un grupo alquilo, alqueno o alquino que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, alcoxi, arilo, alquiltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo y mono- o di-alquilcarbamoilo;
- 25 • o un grupo de fórmula



en la que n y R<sup>6</sup> son como se definen anteriormente.

30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

---

con la condición de que cuando  $R^5$  no es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido ni un grupo  $COOR^7$ , entonces  $R^3$  es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido.

5

Ciertos derivados de piridazin-3(2H)-ona de estructura similar, que no están dentro del alcance de la presente invención se han descrito en *J. Pharm. Sci.* **1991**, *80*, 341-348 y *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1894-1900.

10

Otros objetos de la presente invención son proporcionar procedimientos para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades susceptibles de mejoría mediante la inhibición de PDE4; y procedimientos de tratamiento de enfermedades susceptibles de aliviarse mediante la inhibición de PDE4, comprendiendo los procedimientos la administración de los compuestos de la invención a un sujeto que necesite el tratamiento.

15

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquilo incluye radicales lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que tienen de 1 a 20 átomos de carbono o, preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alquilo son radicales "alquilo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

20

Los ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo e iso-hexilo.

25

30

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquenilo incluye radicales mono o poliinsaturados lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono. Más



preferiblemente, los radicales alquenilo son radicales "alquenilo inferior" que tienen de 2 a 8, preferiblemente, de 2 a 6 y, más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. En particular, se prefiere que los radicales alquenilo sean mono o diinsaturados.

5 Los ejemplos incluyen radicales vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo y 4-pentenilo.

10 Tal y como se usan en la presente memoria, el término alquinilo incluye radicales mono o poliinsaturados lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alquinilo son radicales "alquinilo inferior" que tienen de 2 a 8, preferiblemente, de 2 a 6 y, más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. En particular, se prefiere que los radicales alquinilo sean mono o diinsaturados.

15 Los ejemplos incluyen radicales 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

20 Cuando se dice que los radicales alquilo, alquenilo o alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos se hace referencia a que incluyen radicales alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados como se han definido antes, que pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo, por 1, 2 ó 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o distinto.

25 Un grupo alquenilo opcionalmente sustituido está normalmente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

30 Normalmente los sustituyentes de los grupos alquenilo no se encuentran a su vez sustituidos.

---

Un grupo alquinilo está normalmente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3

5 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de los grupos alquínilo no se encuentran a su vez sustituidos.

10 Los grupos alquilo opcionalmente sustituidos están normalmente no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de los grupos alquínilo no se encuentran a su vez sustituidos. Los grupos alquilo opcionalmente sustituidos preferidos son no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 átomos de flúor.

15 Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquileo incluye restos alquilo divalentes que tienen de forma típica de 1 a 6, por ejemplo, de 1 a 4, átomos de carbono. Ejemplos de radicales alquileo  $C_1$ - $C_4$  incluyen metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno:

20 Un grupo alquileo opcionalmente sustituido está de forma típica no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

25 Cuando está presente un radical alquileo como sustituyente sobre otro radical, se deberá considerar como un único sustituyente y no como un radical formado por dos sustituyentes.

30 Tal y como se usa en la presente memoria, el término alcoxi (o alquiloxi) incluye radicales que contienen grupos oxí lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales alcoxi más preferidos son "alcoxi inferior" que tiene de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo alcoxi está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de los grupos alcoxi no se encuentran a su vez sustituidos.

Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi y 2-hidroxipropoxi.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquiltio incluye radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, de 1 a 10 átomos de carbono unido a un átomo de azufre divalente. Los radicales alquiltio más preferidos son radicales "alquiltio inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de los grupos alquiltio no se encuentran a su vez sustituidos.

Un grupo alquiltio está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

Los radicales alquiltio opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, trifluorometiltio, difluorometiltio, hidroximetiltio, 2-hidroxietiltio y 2-hidroxipropiltio.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término monoalquilamino incluye radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, de 1 a 10 átomos de carbono, unido a un radical -NH- divalente. Los radicales monoalquilamino más preferidos son radicales "monoalquilamino inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo monoalquilamino contiene de forma típica un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos.

Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno,

5 preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de los grupos monoalquilamino no se encuentran a su vez sustituidos.

10 Los radicales monoalquilamino opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilamino, etilamino, n-propilamino, i-propilamino, n-butilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, trifluorometilamino, difluorometilamino, hidroximetilamino, 2-hidroxietilamino y 2-hidroxipropilamino.

15 Tal y como se usa en la presente memoria, el término dialquilamino incluye radicales que contienen un átomo de nitrógeno trivalente con dos radicales alquilo lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, de 1 a 10 átomos de carbono unidos a los mismos. Los radicales dialquilamino más preferidos son radicales "dialquilamino inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo.

20 Un grupo dialquilamino contiene de forma típica dos grupos alquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen  
25 de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de los grupos dialquilamino no se encuentran a su vez sustituidos.

Los radicales dialquilamino opcionalmente sustituidos preferidos incluyen dimetilamino, dietilamino, metil(etil)amino, di(n-propil)amino, n-propil(metil)amino, n-propil(etil)amino, di(i-propil)amino, i-propil(metil)amino, i-propil(etil)amino, di(n-butil)amino, n-  
30 butil(metil)amino, n-butil(etil)amino, n-butil(i-propil)amino, di(sec-butil)amino, sec-butil(metil)amino, sec-butil(etil)amino, sec-butil(n-propil)amino, sec-butil(i-propil)amino, di(terc-butil)amino, terc-butil(metil)amino, terc-butil(etil)amino, terc-butil(n-propil)amino,

5      terc-butil(i-propil)amino, trifluorometil(metil)amino, trifluorometil(etil)amino,  
trifluorometil(n-propil)amino, trifluorometil(i-propil)amino, trifluorometil(n-butyl)amino,  
trifluorometil(sec-butyl)amino, difluorometil(metil)amino, difluorometil(etil)amino,  
difluorometil(n-propil)amino, difluorometil(i-propil)amino, difluorometil(n-butyl)amino,  
difluorometil(sec-butyl)amino, difluorometil(terc-butyl)amino,  
difluorometil(trifluorometil)amino, hidroximetil(metil)amino, etil(hidroximetil)amino,  
hidroximetil(n-propil)amino, hidroximetil(i-propil)amino, n-butyl(hidroximetil)amino, sec-  
butyl(hidroximetil)amino, terc-butyl(hidroximetil)amino, difluorometil(hidroximetil)amino,  
10      hidroximetil(trifluorometil)amino, hidroxietil(metil)amino, etil(hidroxietil)amino,  
hidroxietil(n-propil)amino, hidroxietil(i-propil)amino, n-butyl(hidroxietil)amino, sec-  
butyl(hidroxietil)amino, terc-butyl(hidroxietil)amino, difluorometil(hidroxietil)amino,  
hidroxietil(trifluorometil)amino, hidroxipropil(metil)amino, etil(hidroxipropil)amino,  
hidroxipropil(n-propil)amino, hidroxipropil(i-propil)amino, n-butyl(hidroxipropil)amino,  
15      sec-butyl(hidroxipropil)amino, terc-butyl(hidroxipropil)amino,  
difluorometil(hidroxipropil)amino y hidroxipropil(trifluorometil)amino.

20      Tal y como se usa en la presente memoria, el término hidroxialquilo incluye radicales  
alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente  
de 1 a 6 átomos de carbono pudiendo estar uno cualquiera de los cuales sustituido  
con uno o más radicales hidroxilo.

Ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo,  
hidroxibutilo e hidroxihexilo.

25      Tal y como se usa en la presente memoria, el término alcoxicarbonilo incluye radicales  
alquilo lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen cada uno  
porciones alquilo de 1 a 10 átomos de carbono y están unidos a un radical  
oxicarbonilo. Los radicales alcoxicarbonilo más preferidos son radicales  
30      "alcoxicarbonilo inferior" en los cuales la parte alquilo tiene de 1 a 8, preferiblemente  
de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

---

Un grupo alcoxicarbonilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3

sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de los grupos alcóxicarbonilo no se encuentran a su vez sustituidos.

Los radicales alcóxicarbonilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, n-propóxicarbonilo, i-propóxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, trifluorometóxicarbonilo, difluorometóxicarbonilo, hidroximetóxicarbonilo, 2-hidroxietóxicarbonilo y 2-hidroxipropóxicarbonilo.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término monoalquilcarbamoilo incluye radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido de 1 a 10 átomos de carbono y unido al nitrógeno de un radical -NHCO-. Los radicales monoalquilcarbamoilo más preferidos son los radicales "monoalquilcarbamoilo inferior" en los cuales la parte alquilo tiene de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo monoalquilcarbamoilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de los grupos monoalquilcarbamoilo no se encuentran a su vez sustituidos.

Los radicales monoalquilcarbamoilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, n-propilcarbamoilo, i-propilcarbamoilo, n-butilcarbamoilo, sec-butilcarbamoilo, terc-butilcarbamoilo, trifluorometilcarbamoilo, difluorometilcarbamoilo, hidroximetilcarbamoilo, 2-hidroxietilcarbamoilo y 2-hidroxipropilcarbamoilo.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término dialquilcarbamoilo incluye

radicales que contienen un radical NCO- en el que el nitrógeno está unido a dos radicales alquilo lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales dialquilcarbamoilo más preferidos son los radicales "dialquilcarbamoilo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más  
5 preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo dialquilcarbamoilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan  
10 preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxil y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de los grupos dialquilcarbamoilo no se encuentran a su vez sustituidos.

Los radicales dialquilcarbamoilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen  
15 dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, metil(etil)carbamoilo, di(n-propil)carbamoilo, n-propil(metil)carbamoilo, n-propil(etil)carbamoilo, di(i-propil)carbamoilo, i-propil(metil)carbamoilo, i-propil(etil)carbamoilo, di(n-butil)carbamoilo, n-butil(metil)carbamoilo, n-butil(etil)carbamoilo, n-butil(i-propil)carbamoilo, di(sec-butil)carbamoilo, sec-butil(metil)carbamoilo, sec-butil(etil)carbamoilo, sec-butil(n-propil)carbamoilo, sec-butil(i-propil)carbamoilo, di(terc-butil)carbamoilo, terc-butil(metil)carbamoilo, terc-butil(etil)carbamoilo, terc-butil(n-propil)carbamoilo, terc-butil(i-propil)carbamoilo, trifluorometil(metil)carbamoilo, trifluorometil(etil)carbamoilo, trifluorometil(n-propil)carbamoilo, trifluorometil(i-propil)carbamoilo, trifluorometil(n-butil)carbamoilo, trifluorometil(sec-butil)carbamoilo, difluorometil(metil)carbamoilo, difluorometil(etil)carbamoilo, difluorometil(n-propil)carbamoilo, difluorometil(i-propil)carbamoilo, difluorometil(n-butil)carbamoilo, difluorometil(sec-butil)carbamoilo, difluorometil(terc-butil)carbamoilo, difluorometil(trifluorometil)carbamoilo, hidroximetil(metil)carbamoilo, etil(hidroximetil)carbamoilo, hidroximetil(n-propil)carbamoilo, hidroximetil(i-propil)carbamoilo, n-butil(hidroximetil)carbamoilo, sec-butil(hidroximetil)carbamoilo, terc-butil(hidroximetil)carbamoilo, difluorometil(hidroximetil)carbamoilo, hidroximetil(trifluorometil)carbamoilo, hidroxietil(metil)carbamoilo, etil(hidroxietil)carbamoilo, hidroxietil(n-propil)carbamoilo, hidroxietil(i-propil)carbamoilo, n-butil(hidroxietil)carbamoilo, sec-

---

butil(hidroxietil)carbamoilo, terc-butil(hidroxietil)carbamoilo, difluorometil(hidroxietil)carbamoilo, hidroxietil(trifluorometil)carbamoilo, hidroxipropil(metil)carbamoilo, etil(hidroxipropil)carbamoilo, hidroxipropil(n-propil)carbamoilo, hidroxipropil(i-propil)carbamoilo, n-butil(hidroxipropil)carbamoilo, sec-butil(hidroxipropil)carbamoilo, terc-butil(hidroxipropil)carbamoilo, difluorometil(hidroxipropil)carbamoilo e hidroxipropil(trifluorometil)carbamoilo.

10 Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquilsulfinilo incluye radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, de 1 a 10 átomos de carbono y unidos a un radical  $-SO-$  divalente. Los radicales alquilsulfinilo más preferidos son radicales "alquilsulfinilo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

15 Un grupo alquilsulfinilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxil y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de los grupos alquilsulfinilo no se encuentran a su vez sustituidos.

20 Los radicales alquilsulfinilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilsulfinilo, etilsulfinilo, n-propilsulfinilo, i-propilsulfinilo, n-butilsulfinilo, sec-butilsulfinilo, terc-butilsulfinilo, trifluorometilsulfinilo, difluorometilsulfinilo, hidroximetilsulfinilo, 2-hidroxietilsulfinilo, y 2-hidroxipropilsulfinilo.

25 Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquilsulfonilo incluye radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, de 1 a 10 átomos de carbono y unidos a un radical  $-SO_2-$  divalente. Los radicales alquilsulfonilo más preferidos son radicales "alquilsulfonilo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

30 Un grupo alquilsulfonilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos



hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de los grupos alquilsulfonilo no se encuentran a su vez sustituidos.

- 5 Tal y como se usa en la presente memoria, el término monoalquilaminosulfonilo incluye radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, de 1 a 10 átomos de carbono y unidos al nitrógeno de un radical  $\text{-NHSO}_2\text{-}$ .

- 10 Los radicales monoalquilaminosulfonilo más preferidos son radicales "monoalquilaminosulfonilo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

- 15 Un grupo monoalquilaminosulfonilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de los grupos monoalquilaminosulfonilo no se encuentran a su vez sustituidos.

- 20 Los radicales monoalquilaminosulfonilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, n-propilaminosulfonilo, i-propilaminosulfonilo, n-butilaminosulfonilo, sec-butilaminosulfonilo, terc-butilaminosulfonilo, trifluorometilaminosulfonilo, difluorometilaminosulfonilo, hidroximetilaminosulfonilo, 2-hidroxietilaminosulfonilo y 2-hidroxipropilaminosulfonilo.

- 25 Tal y como se usa en la presente memoria, el término dialquilaminosulfonilo incluye radicales que contienen un radical  $\text{NSO}_2\text{-}$  en el que el nitrógeno está unido a dos radicales alquilo lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales dialquilaminosulfonilo más preferidos son radicales "dialquilaminosulfonilo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más  
30 preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo.

---

Un grupo dialquilaminosulfonilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3

sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxil y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de los grupos dialquilaminosulfonilo no se encuentran a su vez sustituidos.

Los radicales dialquilaminosulfonilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen dimetilaminosulfonilo, dietilaminosulfonilo, metil(etil)aminosulfonilo, di(n-propil)aminosulfonilo, n-propil(metil)aminosulfonilo, n-propil(etil)aminosulfonilo, di(i-propil)aminosulfonilo, i-propil(metil)aminosulfonilo, i-propil(etil)aminosulfonilo, di(n-butyl)aminosulfonilo, n-butyl(metil)aminosulfonilo, n-butyl(etil)aminosulfonilo, n-butyl(i-propil)aminosulfonilo, di(sec-butyl)aminosulfonilo, sec-butyl(metil)aminosulfonilo, sec-butyl(etil)aminosulfonilo, sec-butyl(n-propil)aminosulfonilo, sec-butyl(i-propil)aminosulfonilo, di(terc-butyl)aminosulfonilo, terc-butyl(metil)aminosulfonilo, terc-butyl(etil)aminosulfonilo, terc-butyl(n-propil)aminosulfonilo, terc-butyl(i-propil)aminosulfonilo, trifluorometil(metil)aminosulfonilo, trifluorometil(etil)aminosulfonilo, trifluorometil(n-propil)aminosulfonilo, trifluorometil(i-propil)aminosulfonilo, trifluorometil(n-butyl)aminosulfonilo, trifluorometil(sec-butyl)aminosulfonilo, difluorometil(metil)aminosulfonilo, difluorometil(etil)aminosulfonilo, difluorometil(n-propil)aminosulfonilo, difluorometil(i-propil)aminosulfonilo, difluorometil(n-butyl)aminosulfonilo, difluorometil(sec-butyl)aminosulfonilo, difluorometil(terc-butyl)aminosulfonilo, difluorometil(trifluorometil)aminosulfonilo, hidroximetil(metil)aminosulfonilo, etil(hidroximetil)aminosulfonilo, hidroximetil(n-propil)aminosulfonilo, hidroximetil(i-propil)aminosulfonilo, n-butyl(hidroximetil)aminosulfonilo, sec-butyl(hidroximetil)aminosulfonilo, terc-butyl(hidroximetil)aminosulfonilo, difluorometil(hidroximetil)aminosulfonilo, hidroximetil(trifluorometil)aminosulfonilo, hidroxietil(metil)aminosulfonilo, etil(hidroxietil)aminosulfonilo, hidroxietil(n-propil)aminosulfonilo, hidroxietil(i-propil)aminosulfonilo, n-butyl(hidroxietil)aminosulfonilo, sec-butyl(hidroxietil)aminosulfonilo, terc-butyl(hidroxietil)aminosulfonilo, difluorometil(hidroxietil)aminosulfonilo, hidroxietil(trifluorometil)aminosulfonilo, hidroxipropil(metil)aminosulfonilo, etil(hidroxipropil)aminosulfonilo, hidroxipropil(n-

propil)aminosulfonilo, hidroxipropil(i-propil)aminosulfonilo, n-butil(hidroxipropil)aminosulfonilo, sec-butyl(hidroxipropil)aminosulfonilo, terc-butyl(hidroxipropil)aminosulfonilo, difluorometil(hidroxipropil)aminosulfonilo y hidroxipropil(trifluorometil)aminosulfonilo.

5

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquilsulfamoilo incluye radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, de 1 a 10 átomos de carbono y unidos al nitrógeno de un radical  $-NSO_2-$ . Los radicales alquilsulfamoilo más preferidos son los radicales "alquilsulfamoilo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

10

Un grupo alquilsulfamoilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxil y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de los grupos alquilsulfamoilo no se encuentran a su vez sustituidos.

15

Los radicales alquilsulfamoilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, n-propilsulfamoilo, i-propilsulfamoilo, n-butilsulfamoilo, sec-butilsulfamoil, terc-butilsulfamoilo, trifluorometilsulfamoilo difluorometilsulfamoilo, hidroximetilsulfamoilo, 2-hidroxietilsulfamoilo y 2-hidroxipropilsulfamoilo.

20

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquilsulfamido incluye radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, de 1 a 10 átomos de carbono y unidos a uno de los átomos de nitrógeno de un radical  $-NHSO_2NH-$ . Los radicales alquilsulfamido más preferidos son los radicales "alquilsulfamido inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

25

30

Un grupo alquilsulfamido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan

---

preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de los grupos alquilsulfamido no se encuentran a su vez sustituidos.

5

Los radicales alquilsulfamido opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilsulfamido, etilsulfamido, n-propilsulfamido, i-propilsulfamido, n-butilsulfamido, sec-butilsulfamido, terc-butilsulfamido, trifluorometilsulfamido, difluorometilsulfamido, hidroximetilsulfamido, 2-hidroxietilsulfamido y 2-hidroxisulfamido.

10

Tal y como se usa en la presente memoria, el término N'-alquilureido incluye radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, de 1 a 10 átomos de carbono unido al nitrógeno terminal de un radical -NHCONH-. Los radicales N'-alquilureido preferidos son radicales "N'-alquilureido inferior" en los cuales la parte alquilo tiene de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

15

Un grupo N'-alquilureido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcóxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de los grupos N'-alquilureido no se encuentran a su vez sustituidos.

20

Los radicales N'-alquilureido opcionalmente sustituidos preferidos incluyen N'-metilureido, N'-etilureido, N'-n-propilureido, N'-i-propilureido, N'-n-butilureido, N'-sec-butilureido, N'-terc-butilureido, N'-trifluorometilureido, N'-difluorometilureido, N'-hidroximetilureido, N'-2-hidroxietilureido y N'-2-hidroxipropilureido.

25

Tal y como se usa en la presente memoria, el término N',N'-dialquilureido incluye radicales que contienen un radical -NHCON- en el que el nitrógeno terminal está unido a dos radicales alquilo lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales N',N'-dialquilureido más preferidos son radicales "N',N'-dialquilureido inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más

30

preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo.

Un grupo N',N'-dialquilureido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3  
5 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan  
preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos  
hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los  
sustituyentes de los grupos N'-alquilureido no se encuentran a su vez sustituidos.

10 Los radicales N',N'-dialquilureido opcionalmente sustituidos preferidos incluyen N',N'-  
dimetilureido, N',N'-dietilureido, N'-metil,N'-etilureido, N',N'-di(n-propil)ureido, N'-n-  
propil,N'-metilureido, N'-n-propil,N'-etilureido, N',N'-di(i-propil)ureido, N'-i-propil,N'-  
metilureido, N'-i-propil,N'-etilureido, N',N'-di(n-butil)ureido, N'-n-butil,N'-metilureido, N'-  
n-butil,N'-etilureido, N'-n-butil,N'-(i-propil)ureido, N',N'-di(sec-butil)ureido, N'-sec-  
15 butil,N'-metilureido, N'-sec-butil,N'-etilureido, N'-sec-butil,N'-(n-propil)ureido, N'-sec-  
butil,N'-(i-propil) ureido, N',N'di(terc-butil)ureido, N'-terc-butil,N'-metilureido, N'-terc-  
butil,N'-etilureido, N'-terc-butil,N'-(n-propil)ureido, N'-terc-butil,N'-(i-propil)ureido, N'-  
trifluorometil,N'-metilureido, N'-trifluorometil,N'-etilureido, N'-trifluorometil,N'-(n-  
propil)ureido, N'-trifluorometil,N'-(i-propil)ureido, N'-trifluorometil,N'-(n-butil)ureido, N'-  
20 trifluorometil,N'-(sec-butil)ureido, N'-difluorometil,N'-metilureido, N'-difluorometil,N'-  
etilureido, N'-difluorometil,N'-(n-propil)ureido, N'-difluorometil,N'-(i-propil)ureido, N'-  
difluorometil,N'-(n-butil)ureido, N'-difluorometil,N'-(sec-butil)ureido, N'-difluorometil,N'-  
(terc-butil)ureido, N'-difluorometil,N'-trifluorometilureido, N'-hidroximetil,N'-metilureido,  
N'-etil,N'-hidroximetilureido, N'-hidroximetil,N'-(n-propil)ureido, N'-hidroximetil,N'-(i-  
25 propil)ureido, N'-n-butil,N'-hidroximetilureido, N'-sec-butil,N'-hidroximetilureido, N'-terc-  
butil,N'-hidroximetilureido, N'-difluorometil,N'-hidroximetilureido, N'-hidroximetil,N'-  
trifluorometilureido, N'-hidroxietil,N'-metilureido, N'-etil,N'-hidroxietilureido, N'-  
hidroxietil,N'-(n-propil)ureido, N'-hidroxietil,N'-(i-propil)ureido, N'-(n-butil),N'-  
hidroxietilureido, N'(sec-butil),N'-hidroxietilureido, N'-(terc-butil),N'-hidroxietilureido, N'-  
30 difluorometil,N'-hidroxietilureido, N'-hidroxietil,N'-trifluorometilureido, N'-hidroxipropil,N'-  
metilureido, N'-etil,N'-hidroxipropilureido, N'-hidroxipropil,N'-(n-propil)ureido, N'-  
hidroxipropil,N'-(i-propil)ureido, N'-(n-butil),N'-hidroxipropilureido, N'(sec-butil),N'-  
hidroxipropilureido, N'(terc-butil),N'-hidroxipropilureido, N'-difluorometil,N'-

hidroxipropilureido y N'-hidroxipropil,N'-trifluorometilureido.

5 Tal y como se usa en la presente memoria, el término acilo incluye radicales lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen de 2 a 20 átomos de carbono o, con preferencia, de 2 a 12 átomos de carbono unidos a un radical carbonilo. Más preferiblemente los radicales acilo son radicales "acilo inferior" de fórmula  $-COR$ , en los que R es un grupo hidrocarburo, preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 2 a 8, preferiblemente de 2 a 6 y, más preferiblemente, de 2 a 4 átomos de carbono.

10 Un grupo acilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de los grupos acilo no se encuentran a su vez sustituidos.

15 Los radicales acilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, isovalerilo, pivaloilo, valerilo, laurilo, miristilo, estearilo y palmitilo.

20 Tal y como se usa en la presente memoria, el término radical arilo incluye de forma típica un radical arilo  $C_5-C_{14}$  monocíclico o policíclico tal como fenilo o naftilo, antranilo o fenantrilo. Se prefiere fenilo.

25 Un radical arilo opcionalmente sustituido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo, grupos alcoxycarbonilo en los que la parte alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, grupos hidroxycarbonilo, grupos carbamoilo, grupos nitro, grupos ciano, grupos alquilo  $C_1-C_4$ , grupos alcoxi  $C_1-C_4$ , y grupos hidroxialquilio  $C_1-C_4$ . Cuando un radical arilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o  
30 distintos. A menos que se especifique lo contrario los sustituyentes de los grupos arilo son normalmente no sustituidos.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término radical heteroarilo incluye un sistema de anillos de 5 a 14 miembros, preferiblemente un sistema de anillos de 5 a 10 miembros que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un anillo simple o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo.

Un radical heteroarilo opcionalmente sustituido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, cloro o bromo, grupos alcóxicarbonilo en los que la parte alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, grupos nitro, grupos hidroxilo, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Cuando un radical heteroarilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. A menos que se especifique lo contrario los sustituyentes de los grupos heteroarilo son normalmente no sustituidos.

Los ejemplos incluyen radicales piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, benzofuranilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, cinnolinilo, triazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo, tiantrenilo, pirazolilo, 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo y los diversos anillos del tipo pirrolopiridilo.

En la presente invención la mención de radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos que tienen átomos de nitrógeno en el sistema de anillos cubre asimismo los N-óxidos obtenibles por oxidación de dichos radicales heteroarilo con átomos de nitrógeno.

Se prefieren los radicales oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoxazolilo, naftiridinilo, benzofuranilo, pirazinilo, pirimidinilo y los diversos anillos del tipo

pirrolopiridilo.

5 Tal y como se usa en la presente memoria, el término cicloalquilo incluye radicales carbocíclicos saturados y, a no ser que se indique de otro modo, un radical cicloalquilo tiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono.

10 Un radical cicloalquilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxil y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando un radical cicloalquilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. Normalmente los sustituyentes de los grupos cicloalquilo no se encuentran a su vez sustituidos.

15 Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefieren ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

20 Tal y como se usa en la presente memoria, el término cicloalqueno incluye radicales carbocíclicos parcialmente insaturados y, a no ser que se indique de otro modo, un radical cicloalqueno tiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono.

25 Un radical cicloalqueno está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxil y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando un radical cicloalqueno tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. Normalmente los sustituyentes de los grupos cicloalqueno no se encuentran a su vez sustituidos.

30 Los ejemplos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. Preferiblemente, es ciclopentenilo y ciclohexenilo.



Tal y como se usa en la presente memoria, el término radical heterociclilo incluye un anillo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> saturado o insaturado, no aromático tal como un radical de 5, 6 ó 7 miembros en el que uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 de los átomos de carbono, preferiblemente 1 ó 2 de los átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Se prefieren los radicales heterociclilo saturados. Un radical heterocíclico puede ser un anillo sencillo o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo. Cuando un radical heterociclilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos.

Un radical heterociclilo opcionalmente sustituido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de los grupos heterociclilo no se encuentran a su vez sustituidos.

Los ejemplos de radicales heterociclilo incluyen piperidilo, pirrolidilo, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, cromanilo, isocromanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxiranilo, azaridinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo y 3-aza-tetrahidrofuranilo. Cuando un radical heterociclilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales y distintos.

Tal y como se usa en la presente memoria, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que dichos átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición por uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, por lo que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos no sustituidos están reemplazados por átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos químicamente aceptables. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente

puede ser igual o distinto. Los propios sustituyentes pueden ser no sustituidos.

5 De forma típica, cuando un radical cíclico tiene un puente con un radical alquileo o alquilendioxi, el radical de puente está unido al anillo en átomos no adyacentes.

10 Tal y como se usa en la presente memoria, el término átomo de halógeno incluye los átomos de cloro, flúor, yodo y bromo de forma típica los átomos de flúor, cloro o bromo, lo más preferible cloro y flúor. Cuando el término halo se usa como prefijo tiene el mismo significado.

Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo acilamino es normalmente un grupo acilo ligado a un grupo amino.

15 Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo alquilendioxi es normalmente -O-R-O- siendo R un grupo alquileo.

Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo alcoxiacilo es normalmente un grupo alcoxi ligado a un grupo acilo.

20 Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo aciloxi es normalmente un grupo acilo ligado a un átomo de oxígeno.

25 Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo cicloalcoxi es normalmente un grupo cicloalquilo ligado a un átomo de oxígeno.

Los compuestos que contienen uno o más centros quirales se pueden usar en forma enantioméricamente o diastereoisoméricamente pura, o en forma de una mezcla de isómeros.

30 Tal y como se usa en la presente memoria, el término sal farmacéuticamente aceptable incluye sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido

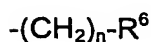
clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico y ácidos orgánicos, por ejemplo; ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y de metales alcalino-térreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

10 Conforme a una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I),  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo arilo, por ejemplo un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos nitro, grupos alcoxi  $C_1$ - $C_4$ , grupos hidroxialquilo  $C_1$ - $C_4$  y grupos  $-CO_2$ -( $C_1$ - $C_4$  alquilo).

15 Preferiblemente  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo que está no-sustituido o sustituido por 1 o 2 sustituyentes, que a su vez no están sustituidos, seleccionándose los sustituyentes entre fluor, cloro, grupos nitro, grupos hidroxialquilo  $C_1$ - $C_4$  y grupos  $-CO_2$ -( $C_1$ - $C_4$  alquilo). Más preferiblemente  $R^2$  es hidrógeno.

20 En otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I)  $R^1$  representa un grupo seleccionado de:

- un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 grupos hidroxilo;
- un grupo de fórmula



30 en la que n es un número entero de 1 a 3 y  $R^6$  representa un grupo cicloalquilo ( $C_3$ - $C_6$ ).

Más preferiblemente,  $R^1$  es un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$  no sustituido, un grupo hidroxialquilo

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido ó un grupo ciclopropilo-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido,

5 En otra realización más de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado de grupos arilo o heteroarilo monocíclicos o policíclicos, que están opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que están opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 grupos hidroxí;
- 10 • y grupos alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), nitro, hidroxí, hidroxicarbonilo, carbamoilo, (C<sub>1-4</sub> alcoxi)-carbonilo y ciano.

15 Más preferiblemente, R<sup>3</sup> representa un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 14 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando los grupos fenilo, naftilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos por 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre:

- átomos de halógeno, por ejemplo átomos de fluor o cloro;
- grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y
- 20 • grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, nitro, hidroxí, hidroxicarbonilo, carbamoilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi)-carbonilo y ciano.

25 De modo todavía más preferido R<sup>3</sup> representa un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo heteroarilo no sustituidos o sustituido seleccionado entre los radicales oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoxazolilo, naftiridinilo, benzofuranilo, pirazinilo, pirimidinilo y los diversos anillos del tipo pirrolopiridilo, pudiendo estar dichos grupos sustituidos o no sustituidos.

En otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) R<sup>4</sup>

representa:

- un grupo mono-( C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)amino o di-( C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)amino no sustituidos
- un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo que está no sustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo 1 o 2, sustituyentes seleccionados entre grupos hidroxil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, amino, mono-( C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)amino y di-( C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)amino; o
- un grupo fenilo-( C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo) no sustituido.
- un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$  en el que n es igual a 2 y R<sup>6</sup> es un radical seleccionado entre fenilo, piridilo y tienilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxil, alcoxi, alquilenodioxil, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, ciano y trifluorometilo.

Más preferiblemente R<sup>4</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que está no sustituido o sustituido con, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupo hidroxil.

En otra realización más de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) R<sup>5</sup> representa un grupo  $-COOR^7$  o un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi y en el que R<sup>7</sup> tiene el significado definido anteriormente.

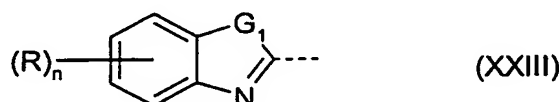
Más preferiblemente R<sup>5</sup> representa  $-CO_2R^7$  en el que R<sup>7</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, o R<sup>5</sup> representa un grupo fenilo un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando los grupos fenilo, y heteroarilo no sustituidos o sustituidos por 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno, por ejemplo átomos de fluor o cloro y grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

De modo todavía más preferido R<sup>5</sup> representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido seleccionado entre los radicales oxadiazolilo, oxazolilo,

piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoxazolilo, naftiridinilo, benzofuranilo, pirazinilo, pirimidinilo y los diversos anillos del tipo pirrolopiridilo

5

Finalmente, en otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I)  $R^5$  representa un grupo heteroarilo policíclico dicho grupo tiene la fórmula (XXIII):



10

en la que  $G_1$  representa un átomo de O, N o S, n es 0, 1 o 2 y cada R puede ser igual o diferente y es un átomo de halógeno o un grupo  $C_1$ - $C_4$  alcoxi.

Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

15

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoato de metilo

20

5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

25

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

3-[(5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo

4-[(5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoato

de metilo

- 5-Acetil-4-[(2-fluorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona  
3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo  
5-Acetil-2-etil-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona  
3-[[5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-6-piridin-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-  
10 il]amino]benzonitrilo  
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-  
ona  
5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona  
15 3-[[5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-6-piridin-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-  
il]amino]benzonitrilo  
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona  
20 5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoato de metilo  
25 5-Acetil-2-etil-4-[(2-metoxifenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo  
30 5-Acetil-2-etil-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico  
5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
-

- 3-[[5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino]benzonitrilo
- 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(2-fluorofenil)amino]-2-(2-hidroxietyl)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietyl)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 3-[[5-Acetil-2-(2-hidroxietyl)-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino]benzonitrilo
- 5-Acetil-2-(2-hidroxietyl)-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietyl)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[bis(3-fluorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[bis(4-metoxicarbonilfenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[bis[4-(hidroximetil)fenil]amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[bis(3-nitrofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[bis(3-fluorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[bis(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[bis(3,5-diclorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[bis(4-metoxicarbonilfenil)amino]-2-(2-hidroxietyl)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[bis(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietyl)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[bis(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(3,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(pirimidin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-8-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(5-nitropiridin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(1H-indol-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona



- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(tiantren-1-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo
- 5 5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(1H-1,2,4-triazol-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-(2H-indazol-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxilato de metilo
- 10 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
Ácido 3-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]tiofeno-2-carboxílico
- 15 5-Acetil-2-etil-4-[(3-metilcinnolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilquinolin-8-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-(1H-indol-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(6-metoxiquinolin-8-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 20 5-Acetil-4-[(5-bromoquinolin-8-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-6-(3-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 25 5-Acetil-6-(3-fluorofenil)-2-isopropil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(3-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-6-(1H-benzimidazol-2-il)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2H)-ona
- 30 5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-6-benzooxazol-2-il-4-[bis-(3-clorofenil)-amino]-2-etil-piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-6-benzooxazol-2-il-4-[bis-(3-fluorofenil)-amino]-2-etil-piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-etil-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]piridazin-3(2H)-ona

- 5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2H)-ona  
3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzamida  
5 3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzamida  
5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-[(piridin-3-il)amino]-piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-1-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(2-butilquinazolin-4-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-(1,2-benzisotiazol-3-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
10 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(9H-purin-6-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(piridin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(2-hidroxi-7H-purin-6-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinazolin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(4-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
15 5-Acetil-4-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(4,6-dicloropirimidin-2-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(6-hidroxi-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-  
ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilquinolin-4-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
20 5-Acetil-2-etil-4-(1H-imidazol-2-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(1H-pirazol-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(8-hidroxiquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-(cinnolin-4-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
25 5-Acetil-2-etil-4-[(3-metilisoxazol-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-(1H-indazol-6-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
30 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(2-metoxipiridin-4-il)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(4-(hidroximetil)fenil]amino)-6-(6-metoxipiridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-tien-3-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-6-(1-benzofuran-5-il)-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona

- 1-Etil-5-[(3-metoxifenil)amino]-N,N-dimetil-6-oxo-3-piridin-3-il-1,6-dihidropiridazina-4-carboxamida
- 5-[(3-Clorofenil)amino]-1-etil-N-metil-6-oxo-3-piridin-4-il-1,6-dihidropiridazina-4-carboxamida
- 5 2-Etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-5-glycoloil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 2-Etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-5-(metoxiacetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-[(Dimetilamino)acetil]-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 2-Etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-5-[(metilamino)acetil]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 10 3-[(2-Etil-3-oxo-5-(3-fenilpropanoil)-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzamida
- 4-Acetil-5-[(3-clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 Son de especial interés:
- 5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 20 5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico
- 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 25 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-8-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(1H-indol-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 30 5-Acetil-6-(3-fluorofenil)-2-isopropil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(3-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

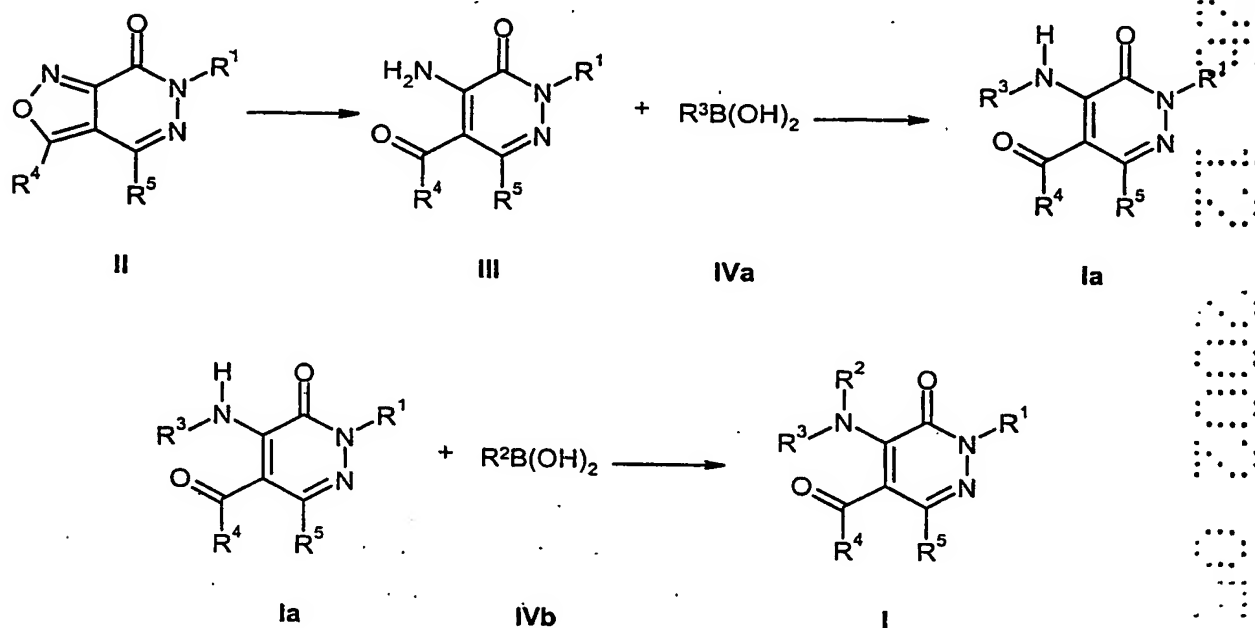
5

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por uno de los procesos descritos a continuación.

Los compuestos (I) se pueden obtener como se muestra en el Esquema 1.

10

**Esquema 1**



15

Se somete a hidrogenación una isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona de fórmula (II), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han descrito en la presente memoria anteriormente, proporcionando un derivado de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (III), en el que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente en la presente memoria. La hidrogenación se puede llevar a cabo usando, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador por métodos conocidos *per se*, por ejemplo. V. Dal Piaz et al. *Heterocycles*, 1991, 32, 1173. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo por hidrogenación de

transferencia usando un donante de hidrógeno orgánico y un agente de transferencia, como formiato amónico o hidrazina por métodos conocidos *per se*, por ejemplo V. Dal Piaz et al. *Heterocycles*, 1991, 32, 1173.

5

La condensación del derivado de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (III), en el que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente en la presente memoria, con un ácido borónico de fórmula (IVa), en la que R<sup>3</sup> es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, proporciona el compuesto (Ia), en el que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente en la presente memoria. La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre como acetato cúprico y una base orgánica, preferiblemente una base de amina como trietilamina, en un disolvente inerte como dioxano, cloruro de metileno o tetrahidrofurano, a una temperatura de -20° C a la temperatura de ebullición del disolvente. Los compuestos (Ia) son iguales a los compuestos (I) cuando R<sup>2</sup> es hidrógeno.

10

15

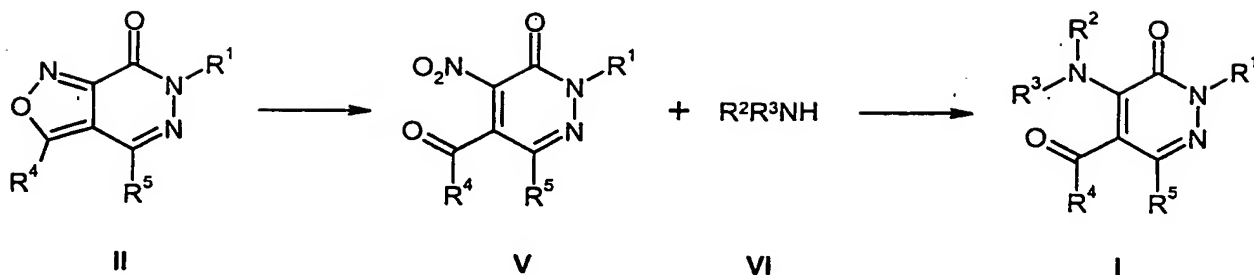
20

25

La condensación de un derivado de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (Ia), en el que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente en la presente memoria, con un ácido borónico (IVb), en el que R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, proporciona los compuestos (I), en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente en la presente memoria. La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre como acetato cúprico en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base de amina, en un disolvente inerte como dioxano, cloruro de metileno o tetrahidrofurano, a una temperatura de -20°C a la temperatura de ebullición del disolvente.

Como alternativa, los compuestos (I) se pueden obtener como se muestra en el Esquema 2.

**Esquema 2**

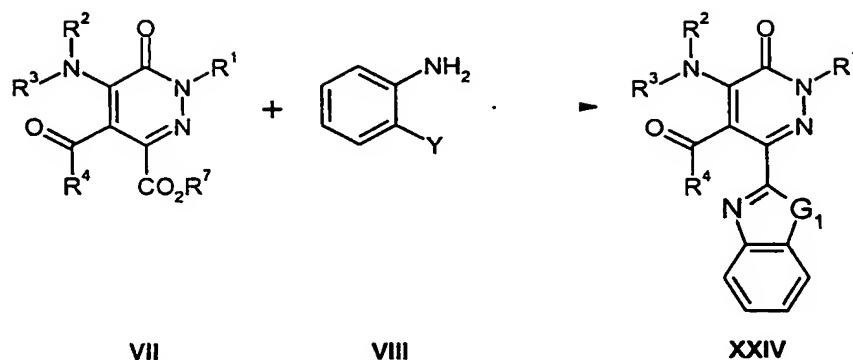


5 La oxidación de una isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona de fórmula (II), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente en la presente memoria, proporciona un derivado de 4-nitropiridazin-3(2*H*)-ona de fórmula (V), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente en la presente memoria. La reacción se puede llevar a cabo usando un agente oxidante como nitrato cérico amónico en condiciones ácidas por métodos conocidos *per se*, por ejemplo V. Dal Piaz et al. *Synthesis*, 1989, 213.

15 La condensación del derivado de 4-nitropiridazin-3(2*H*)-ona de fórmula (V), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente en la presente memoria, con la amina correspondiente (VI), en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente en la presente memoria, siguiendo métodos conocidos *per se*, por ejemplo G. Ciciani et al. *Farmaco* 1991, 46, 873, proporciona el compuesto (I), en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente en la presente memoria.

20 Conforme a un aspecto de la presente invención, se pueden obtener también algunos compuestos específicos de fórmula (I) y en particular, los de fórmula (XXIV) como se muestra en el Esquema 3.

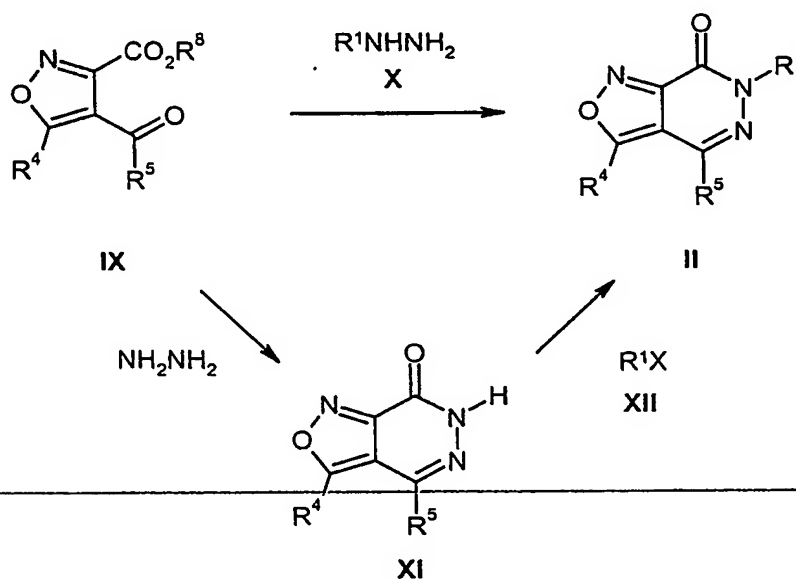
**Esquema 3**



La condensación de compuestos (VII), en los que  $R^7$  es un grupo alquilo, con una anilina sustituida en posición orto de fórmula (VIII), en la que Y representa un sustituyente amino, mercapto o hidroxilo, en presencia de un agente deshidratador como trimetilaluminio proporciona piridazin-3(2H)-onas de fórmula (I) en la que  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente como tolueno a una temperatura de  $-78^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente.

Las isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-onas de fórmula (II) se pueden obtener como se muestra en el Esquema 4.

**Esquema 4**



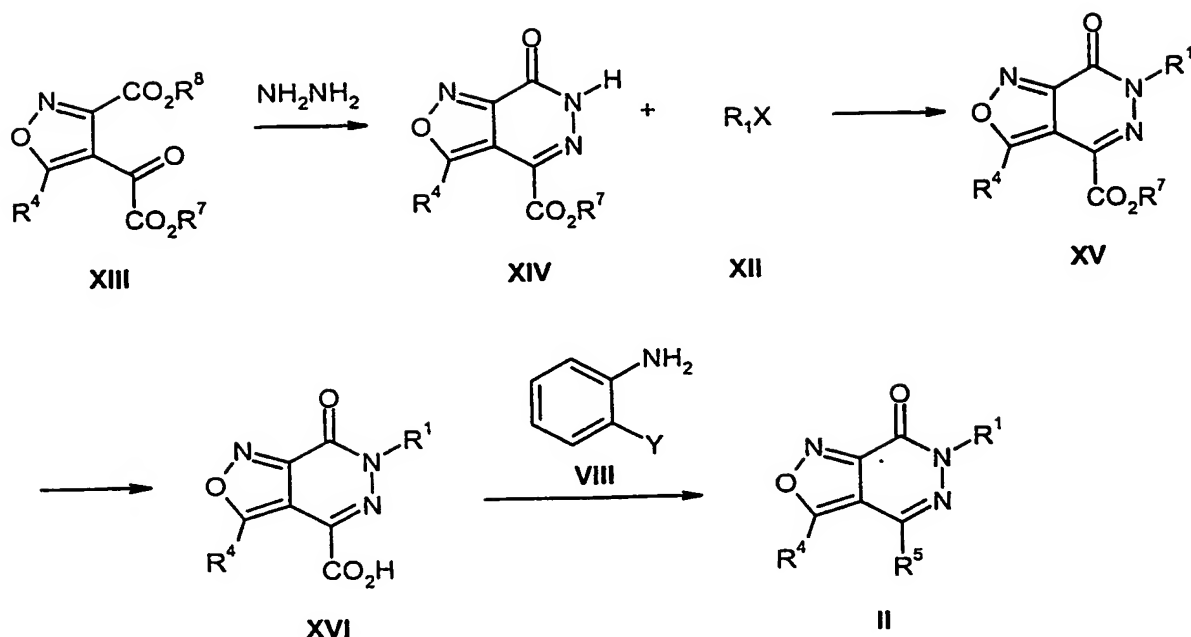
Los derivados de isoxazol de fórmula (IX), en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente en la presente memoria y R<sup>8</sup> es un grupo alquilo se condensan con una hidrazina de fórmula (X), en la que R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por métodos conocidos *per se*, por ejemplo G. Renzi et al., *Gazz. Chim. Ital.* **1965**, 95, 1478, dando isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-onas de fórmula (II), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente en la presente memoria.

Como alternativa, los derivados de isoxazol de fórmula (IX), en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente en la presente memoria y R<sup>8</sup> es un grupo alquilo, se condensan con hidrazina, por métodos conocidos *per se*, por ejemplo, G. Renzi et al., *Gazz. Chim. Ital.* **1965**, 95, 1478, dando isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-onas de fórmula (XI) en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente en la presente memoria. La posterior reacción con un agente alquilante de fórmula (XII), en la que R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente en la presente memoria y X es un grupo lábil tal como un átomo de cloro o de bromo o un grupo metanosulfonato, p-toluenosulfonato o bencenosulfonato por métodos conocidos *per se*, por ejemplo, V. Dal Piaz et al. *Drug Des. Discovery* **1996**, 14, 53; o condensación con un alcohol de fórmula (XII) en la que R<sup>1</sup> es como se ha descrito antes en la presente memoria y X es un grupo hidroxilo en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo por métodos conocidos *per se*, por G. O. Mitsunobu et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 679; proporciona isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-onas de fórmula (II) en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente en la presente memoria.

También se pueden obtener isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-onas de fórmula (II) como se muestra en el Esquema 5.



Esquema 5

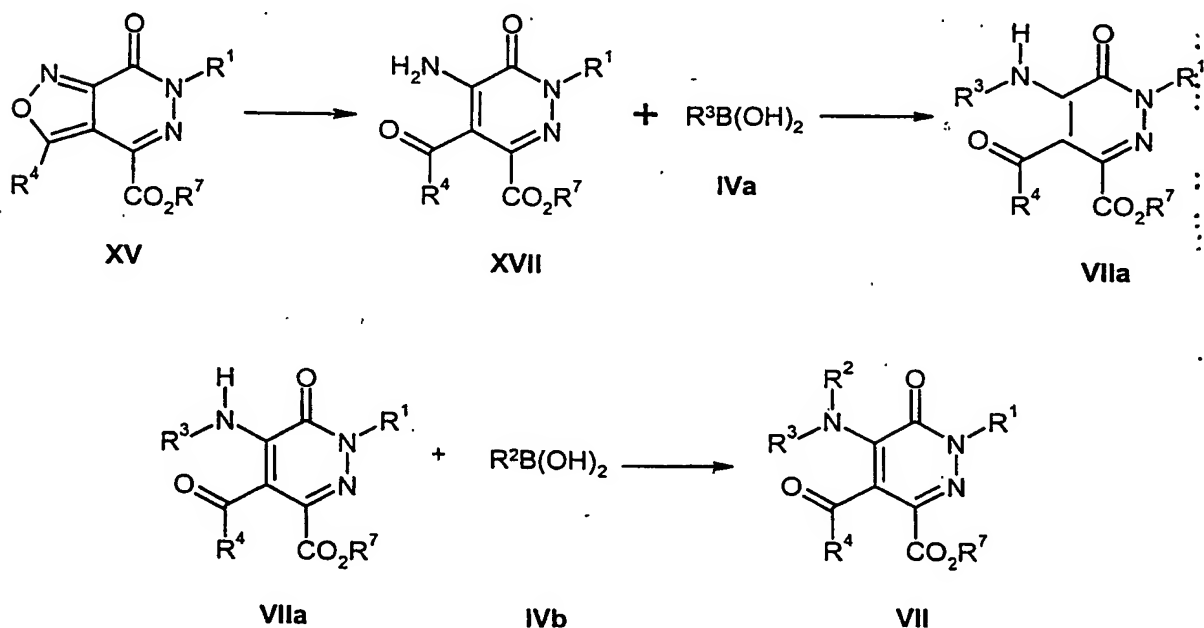


Se condensan con hidrazina los derivados de isoxazol de fórmula (XIII), en la que R<sup>4</sup> es como se ha definido antes en la presente memoria y R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son un grupo alquilo, por métodos conocidos *per se*, por ejemplo G. Renzi et al., *Gazz. Chim. Ital.* **1965**, 95, 1478, dando isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-onas de fórmula (XIV) en la que R<sup>4</sup> es como se ha definido anteriormente en la presente memoria y R<sup>7</sup> es un grupo alquilo. La posterior reacción con un agente alquilante de fórmula (XII), en la que R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente en la presente memoria y X es un grupo lábil tal como un átomo de cloro o bromo, o un grupo metanosulfonato, p-toluenosulfonato o bencenosulfonato, por métodos conocidos *per se*, por ejemplo, V. Dal Piaz et al. *Drug Des. Discovery* **1996**, 14, 53; o condensación con un alcohol de fórmula (XII) en la que R<sup>1</sup> es como se ha descrito antes y X es un grupo hidroxilo en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo por métodos conocidos *per se*, por ejemplo, O. Mitsunobu et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 679; proporciona isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-onas de fórmula (XV), en la que R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente en la presente memoria y R<sup>7</sup> es un grupo alquilo. Los compuestos (XV) se tratan con hidróxido sódico o potásico y la neutralización posterior con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico o sulfúrico proporciona el derivado de ácido carboxílico

correspondiente de fórmula (XVI), en la que  $R^1$  y  $R^4$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente como metanol, etanol, tetrahidrofurano o una mezcla acuosa de uno de los disolventes citados antes a su temperatura de ebullición. La condensación de compuestos (XVI) con una anilina sustituida en posición orto de fórmula (VIII), en la que Y representa un sustituyente amino, mercapto o hidroxilo, en presencia de un agente de deshidratación como ácido polifosfórico o polifosfato de trimetilsililo proporciona isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-onas de fórmula (II) en la que  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente de alta temperatura de ebullición como 1,2-diclorobenceno a su temperatura de ebullición.

Las piridazin-3(2H)-onas de fórmula (VII) se pueden obtener como se muestra en el Esquema 6

#### Esquema 6



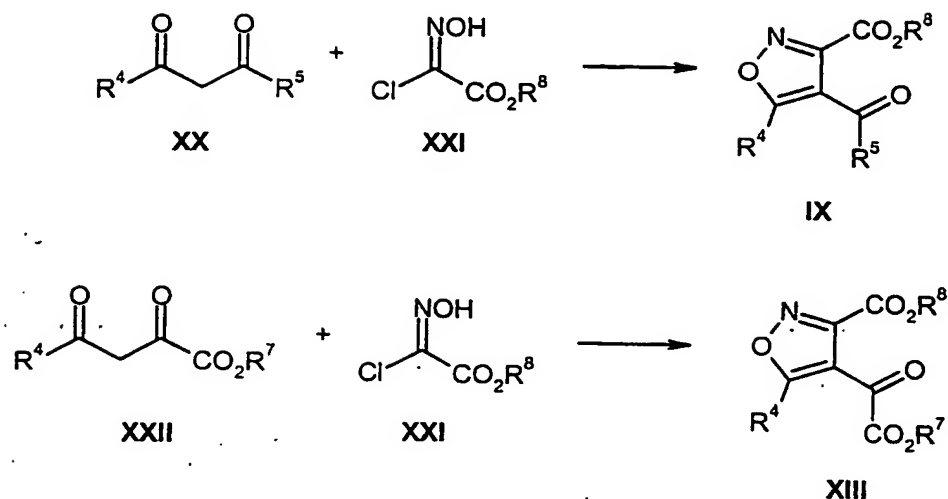
Se somete a hidrogenación una isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona de fórmula (XV), en la que  $R^1$  y  $R^4$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria y  $R^7$  es un grupo alquilo, produciendo un derivado de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (XVII), en el que  $R^1$  y  $R^4$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria y  $R^7$  es un grupo alquilo. La hidrogenación se puede llevar a cabo usando, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador por métodos conocidos *per se*, por ejemplo V. Dal Piaz et al. *Heterocycles*, 1991, 32, 1173. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo por hidrogenación de transferencia usando un donante de hidrógeno orgánico y un agente de transferencia, como formiato amónico o hidrazina por métodos conocidos *per se*, por ejemplo V. Dal Piaz et al. *Heterocycles*, 1991, 32, 1173. La condensación de un derivado de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (XVII), en la que  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria y  $R^7$  es un grupo alquilo, con un ácido borónico (IVa), en el que  $R^3$  es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, proporciona los compuestos (VIIa), en los que  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria y  $R^7$  es un grupo alquilo. La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre como acetato cúprico en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base de amina como trietilamina, en un disolvente inerte como dioxano, cloruro de metileno o tetrahidrofurano, a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  a la temperatura de ebullición del disolvente. Los compuestos (VIIa) son iguales a los compuestos (VII) cuando  $R^2$  es hidrógeno. La condensación de un derivado de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (VIIa), en la que  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria y  $R^7$  es un grupo alquilo, con un ácido borónico (IVb) en la que  $R^2$  es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, proporciona compuestos (VII), en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria y  $R^7$  es un grupo alquilo. La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre como acetato cúprico en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base de amina como trietilamina, en un disolvente inerte como dioxano, cloruro de metileno o tetrahidrofurano, a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  a la temperatura de ebullición del disolvente.

---

Se pueden obtener derivados de isoxazol de fórmula (IX) y (XII) como se muestra en

el Esquema 7.

Esquema 7



5 La reacción de un compuesto 1,3-dicarbonílico de fórmula general (XX), en la que  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria, y un derivado de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de fórmula (XXI), en la que  $R^8$  es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, siguiendo métodos conocidos *per se*, por ejemplo G. Renzi et al., *Gazz. Chim. Ital.* **1965**, 95, 1478, proporciona derivados de isoxazol de fórmula (IX), en la que  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria y  $R^8$  es un grupo alquilo.

15 La reacción de un derivado de 2,4-dioxoéster de fórmula general (XXII), en la que  $R^4$  es como se ha definido anteriormente en la presente memoria y  $R^7$  es un grupo alquilo, y un derivado de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de fórmula (XXI), en la que  $R^8$  es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, siguiendo métodos conocidos *per se*, por ejemplo, G. Renzi et al., *Gazz. Chim. Ital.* **1965**, 95, 1478, proporciona los derivados de isoxazol de fórmula (XIII), en la que  $R^4$  es como se ha definido anteriormente en la presente memoria y  $R^7$  y  $R^8$  son un grupo alquilo.

20 Cuando los grupos definidos  $R^1$  a  $R^5$  son susceptibles de reacción química en las

condiciones de los procesos descritos anteriormente o son incompatibles con dichos procesos, se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica convencional, por ejemplo, véase T. W. Greene and P. G. M. Wuts en 'Protective Groups in Organic Chemistry', 3ª Edición, John Wiley & Sons (1999). Puede ser que la desprotección sea la última etapa de la síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Otro aspecto más de la presente invención incluye compuestos intermedios de fórmulas (XVII), (VIIa) y (VII) útiles en la síntesis de compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmulas (Iva), (IVb), (VI), (X), (XII), (VIII), (XX) y (XXII) son conocidos o pueden ser obtenidos por analogía con métodos conocidos.

#### ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

##### **Procedimiento de ensayo de PDE4**

Los compuestos que se van a ensayar se resuspendieron en DMSO en una concentración madre de 1 mM. Los compuestos se ensayaron en diferentes concentraciones que variaban de 10<sup>-6</sup> M a 10<sup>-10</sup> M para calcular una  $CI_{50}$ . Estas diluciones se realizaron en placas de 96 pocillos. En algunos casos, las placas que contenían compuestos diluidos se congelaron antes de su ensayo. En estos casos, las placas se descongelaron a temperatura ambiente y se agitaron durante 15 minutos.

Se vertieron 10 microlitros de compuestos diluidos en placas de ensayo de "baja unión". Se añadieron a cada pocillo 80 microlitros de una mezcla de reacción que contenía Tris 50 mM, pH 7,5,  $MgCl_2$  8,3 mM, EGTA 1,7 mM y [3H]-cAMP 15 nM. La reacción se inició añadiendo 10 microlitros de una solución que contenía PDE4 a cada pocillo. La placa se incubó entonces bajo agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la incubación, se detuvo la reacción con 50 microlitros de microesferas de PDE SPA y se dejó que la reacción se incubara durante otros 20 minutos a temperatura ambiente antes de medir la radiactividad usando instrumentación convencional.

5 La mezcla de reacción se preparó añadiendo 90 ml de H<sub>2</sub>O a 10 ml de tampón de ensayo 10X (500 mM Tris pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 83 mM, EGTA 17 mM) y 40 microlitros de [3H]-cAMP 1 Ci/ L. La solución de microesferas de SPA se preparó añadiendo 500 mg a 28 ml de H<sub>2</sub>O para una concentración final de 20 mg/ml de microesferas y 18 mM de sulfato de cinc.

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

**TABLA 1**

<b>Ejemplo</b>	<b>CI<sub>50</sub> PDE4 (nM)</b>
1	2,3
4	6,8
31	4,5
32	0,59
33	0,11
36	6,4
41	16
51	29
52	5,2
63	24
67	10
69	2
82	0,3
84	2,6
91	9,4
92	11
93	8,3
96	5,1
P45	8,4

De la Tabla 1 puede apreciarse que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4). Los derivados de piridazin-3(2H)-ona preferidos poseen un valor de  $CI_{50}$  para la inhibición de PDE4 (determinado como se define anteriormente) inferior a 100 nM, con preferencia inferior a 50 nM y, lo más preferible, inferior a 20 nM. Los compuestos son también capaces de bloquear la producción de algunas citoquinas proinflamatorias tales como, por ejemplo,  $TNF\alpha$ .

Así pues, los compuestos se pueden usar en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamatorias e inmunológicas, así como en otras enfermedades o estados en los que pueda ser beneficioso el bloqueo de citoquinas proinflamatorias o la inhibición selectiva de PDE4. Estos estados de enfermedad incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, trastornos en la formación de hueso, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, oftalmopatía de Graves, miastenia grave, diabetes insípida, rechazo de injertos, trastornos gastrointestinales como la enfermedad del intestino irritable, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto y enfermedades de la piel como dermatitis atópica, dermatitis por contacto, dermatomiositis aguda y psoriasis. También se pueden usar para mejorar la función cardiovascular, así como en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el SNC como la demencia, enfermedad de Alzheimer, depresión y como agente nootrópicos.

Los compuestos de la presente invención también son beneficiosos cuando se administran combinados con otros fármacos como esteroides y agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A, rapamicina o bloqueadores del receptor de los linfocitos T. En este caso, la administración de los compuestos permite una reducción de la dosificación de los otros fármacos, previniendo así la aparición de los efectos secundarios indeseados asociados con esteroides e inmunosupresores.

Al igual que otros inhibidores de PDE4 (véanse las referencias anteriormente), los compuestos de la invención se pueden usar también para bloquear, después del tratamiento preventivo y/o curativo, los efectos erosivos y ulcerogénicos inducidos por

---

una diversidad de agentes etiológicos, tales como fármacos antiinflamatorios (agentes esteroideos o no esteroideos), agentes estresores, amoníaco, etanol y ácidos concentrados.

5

Se pueden usar solos o combinados con antiácidos y/o fármacos antisecretores en el tratamiento preventivo y/o curativo de patologías gastrointestinales como úlceras inducidas por fármacos, úlceras pépticas, úlceras relacionadas con H. Pylori, esofagitis y enfermedad de reflujo gastroesofágico.

10

Los compuestos se pueden usar también en el tratamiento de situaciones patológicas en las que se produce lesión a las células o tejidos por medio de estados como anoxia o la producción de un exceso de radicales libres. Ejemplos de tales efectos

15

beneficiosos son la protección del tejido cardíaco después de una oclusión de la arteria coronaria o la prolongación de la viabilidad celular y tisular cuando se añaden los compuestos de la invención para conservar soluciones destinadas a almacenar órganos para trasplante o fluidos como la sangre o esperma. También son beneficiosos en la reparación de tejidos y en la curación de heridas.

20

Por consiguiente, los derivados de piridazin-3(2H)-ona de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, y las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y/o dicha sal de los mismos, se pueden usar en un método de tratamiento de trastornos del cuerpo humano que comprende administrar a un paciente que requiere dicho tratamiento una cantidad eficaz de un derivado de

25

piridazin-3(2H)-ona de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30

Los resultados de la tabla 1 muestran que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4) y, por tanto, son útiles en el tratamiento o prevención de estados patológicos, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de alivio mediante la inhibición de PDE4, tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.



Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con otros fármacos conocidos por ser eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, en combinación con esteroides, agentes inmunosupresores, bloqueadores de los receptores de los linfocitos T y fármacos antiinflamatorios.

5

Por consiguiente, otra realización de la invención es el uso de los compuestos de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de estados patológicos, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de alivio mediante la inhibición de PDE4, así como un método para tratar un sujeto que padece un estado patológico o enfermedad susceptible de alivio mediante la inhibición de PDE4, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

10

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de piridazin-3(2H)-ona de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables combinado con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un excipiente o diluyente. El ingrediente activo puede comprender de 0,001% a 99% en peso, preferiblemente de 0,01% a 90% en peso de la composición, dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si se va a realizar dilución posterior antes de la aplicación. Con preferencia, las composiciones se preparan en una forma adecuada para la administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

15

20

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo, o las sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención son bien conocidos *per se* y los excipientes reales usados dependerán *inter alia* del método deseado de administración de las composiciones.

25

Las composiciones para administración oral pueden adoptar la forma de comprimidos, comprimidos de liberación retrasada, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles para inhalación, soluciones para inhalación, inhalación de polvos secos o preparaciones líquidas tales como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones,

30

conteniendo todos el compuesto de la invención; tales preparaciones se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica.

- 5 Los diluyentes que se pueden usar en la preparación de las composiciones incluyen los diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, si se desea junto con agentes colorantes o aromatizantes. Los comprimidos o cápsulas pueden contener convenientemente de 2 a 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalentes de una de sus sales.
- 10 La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal soluble u otro derivado del compuesto activo asociado con, por ejemplo, sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo insoluble de la
- 15 invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables asociada con agua, junto con un agente de suspensión y un agente aromatizante.
- Las composiciones para inyección parenteral se pueden preparar a partir de sales solubles, que pueden o no estar liofilizadas y que se pueden disolver en medios
- 20 acuosos exentos de pirógenos o en otro fluido para inyección parenteral apropiado.
- Las composiciones para administración tópica pueden adoptar la forma de pomadas, cremas o lociones, conteniendo todas el compuesto de la invención; tales preparaciones se pueden elaborar por métodos bien conocidos en la técnica.
- 25 Las dosis eficaces están normalmente en el intervalo de 10-600 mg de ingrediente activo por día. La dosificación diaria puede administrarse en uno o más tratamientos, preferiblemente, de 1 a 4 tratamientos por día.
- 30 La presente invención se ilustrará con más detalle por los siguientes ejemplos. Los ejemplos se dan únicamente a modo ilustrativo y no se interpretará que limitan la invención en modo alguno.

La síntesis de los compuestos de la invención y los intermedios para usar en los mismos se ilustra por los siguientes Ejemplos (incluyendo los Ejemplos de Preparación (Preparaciones 1 a 33)) que no limitan el alcance de la invención en modo alguno.

5 Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300.

10 Los espectros de masas de baja resolución ( $m/z$ ) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass ZMD usando ionización por electronebulización (ESI).

Los puntos de fusión se registraron usando un aparato Perkin Elmer DSC-7.

15 Las separaciones cromatográficas se obtuvieron usando un sistema Waters 2690 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 10 mm, 3,5 mM). La fase móvil fue ácido fórmico (0,4 ml), amoníaco (0,1 ml), metanol (500 ml) y acetonitrilo (500 ml) (B) y ácido fórmico (0,46 ml), amoníaco (0,115 ml) y agua (1000 ml) (A): inicialmente desde 0% a 95% de B en 20 min, y luego 4 min con 95% de B. El tiempo para alcanzar nuevamente el equilibrio entre dos inyecciones fue de 5 min. El caudal fue 0,4 ml/min. 20 El volumen de inyección fue de 5 microlitros. Se registraron cromatogramas de ordenación de diodos a 210 nM.

## EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

### 25 PREPARACIÓN 1

#### **5-Metil-4-(piridin-3-ilcarbonil)isoxazol-3-carboxilato de etilo**

30 Se añadió en varias porciones 1-piridin-3-il-butano-1,3-diona (Ohta, S. *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 1981, 29, 2762) (16,4 g, 100 mmol) a una solución enfriada en hielo de etóxido sódico (5,9 g, 110 mmol) en etanol absoluto (150 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución de cloro(hidroxiimino)acetato de etilo (16,7 g, 110 mmol) en etanol absoluto (50 ml) y la mezcla final se agitó a

---

temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró y el residuo así obtenido se suspendió en acetato de etilo, se lavó con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , agua y salmuera, se secó y se concentró proporcionando el compuesto del epígrafe

(25,7 g, rendimiento del 98%) como un sólido amarillo.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,15 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 7,42 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,95 (m, 1H).

## PREPARACIÓN 2

### **5-Metil-4-(piridin-2-ilcarbonil)isoxazol-3-carboxilato de etilo**

Se obtuvo como un sólido amarillo (99%) a partir de 1-piridin-2-il-butano-1,3-diona (Chiswell *et al.*, *Inorg. Chim. Acta* 1972, 6, 629) y cloro(hidroxiimino)acetato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1.

LRMS:  $m/z$  261 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

## PREPARACIÓN 3

### **3-Metil-4-piridin-3-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona**

Se añadió gota a gota hidrazina monohidratada (6,0g, 120 mmol) a una solución del compuesto del epígrafe de la Preparación 1 (26,0 g, 100 mmol) en etanol seco (500 ml) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche. Después de enfriar en un baño de hielo, se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (17,2 g, rendimiento del 76%) como un sólido amarillo.

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$ : 2,57 (s, 3H), 7,58 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,80 (s, 1H).

## PREPARACIÓN 4

### **3-Metil-4-piridin-2-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona**

Se obtuvo como un sólido amarillo (60%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 2 usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 3.  
 $\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 2,92 (s, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,77 (m, 1H).

5

#### PREPARACIÓN 5

##### **6-Etil-3-metil-4-piridin-3-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona**

10 Se añadió bromuro de etilo (57,0 g, 525 mmol) a una suspensión del compuesto del epígrafe de la preparación 3 (17,2 g, 75,6 mmol) y carbonato potásico anhidro (62 g, 453 mmol) en dimetilformamida seca (100 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró y el residuo así  
15 obtenido se suspendió en diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró proporcionando el compuesto del epígrafe (8,44 g, rendimiento del 44%) como un sólido amarillo.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,42 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,23 (c, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,80 (m, 2H).

#### PREPARACIÓN 6

20

##### **6-Etil-3-metil-4-piridin-2-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona**

Se obtuvo (27%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 4 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

25  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,41 (t, 3H), 2,98 (s, 3H), 4,33 (c, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,68 (m, 1H).

#### PREPARACIÓN 7

30

##### **6-Etil-3-metil-4-piridin-4-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona**

Se obtuvo (82%) a partir de 3-metil-4-piridin-4-il-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (V. Dal Piaz et al., *J. Pharmac. Sci.*, 1991, 80, 341-348) siguiendo el procedimiento

---

experimental descrito en la Preparación 5.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,39 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,31 (c, 2H), 7,52 (d, 2H), 8,80 (d, 2H).

5 PREPARACIÓN 8

**6-(Ciclopropilmetil)-3-metil-4-piridin-3-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona**

10 Se obtuvo (44%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 3 y bromuro de ciclopropilmetilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.  
 $\delta(\text{DMSO}-d_6)$ : 0,40 (m, 4H), 1,32 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 4,00 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,11 (m, 1H).

PREPARACIÓN 9

15 **6-(Ciclopropilmetil)-3-metil-4-piridin-2-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona**

20 Se obtuvo (98%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 4 y bromuro de ciclopropilmetilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.  
 $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,55 (m, 4H), 1,42 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 4,03 (d, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,72 (m, 1H).

PREPARACIÓN 10

25 **6-(Ciclopropilmetil)-3-metil-4-piridin-4-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona**

30 Se obtuvo (85%) a partir de 3-metil-4-piridin-4-il-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona ( V. Dal Piaz *et al.*, *J. Pharmac. Sci.*, 1991, 80, 341-348) y bromuro de ciclopropilmetilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.  
 $\delta(\text{DMSO}-d_6)$ : 0,54 (m, 4H), 1,35 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 4,01 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,78 (d, 2H).

PREPARACIÓN 11

**6-(2-Hidroxietil)-3-metil-4-piridin-3-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona**

5 Se obtuvo (66%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 3 y 2-bromoetanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.  
 $\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 2,60 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,41 (t, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,60 (m, 2H).

10 PREPARACIÓN 12

**6-(2-Hidroxietil)-3-metil-4-piridin-2-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona**

15 Se obtuvo (92%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 4 y 2-bromoetanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.  
 $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 2,41 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 4,13 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,70 (m, 1H).

PREPARACIÓN 13

20 **6-(2-Hidroxietil)-3-metil-4-piridin-4-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona**

25 Se obtuvo (70%) a partir de 3-metil-4-piridin-4-il-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona ( V. Dal Piaz *et al.*, *J. Pharmac. Sci.*, 1991, 80, 341-348) y 2-bromoetanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.  
 $\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 2,60 (s, 3H), 3,78 (c, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,83 (t, 1H), 7,68 (d, 2H), 8,78 (d, 2H).

PREPARACIÓN 14

30 **5-Acetil-4-amino-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Se agitó en hidrógeno a temperatura ambiente y a 2 bar durante 6 horas una mezcla

del compuesto del epígrafe de la preparación 5 (8,44 g, 33 mmol) y paladio al 10% sobre carbón (1,7 g) en etanol (400 ml). El catalizador se separó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe (6,43 g, rendimiento del 76%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,42 (t, 3H), 1,82 (s, 3H), 4,25 (c, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,70 (m, 2H).

#### PREPARACIÓN 15

##### **5-Acetil-4-amino-2-etil-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo después de purificación por cromatografía en columna (40%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 6 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 14.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,41 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 4,30 (c, 2H), 7,05 (s ancho, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,62 (m, 1H).

#### PREPARACIÓN 16

##### **5-Acetil-4-amino-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo (92%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 7 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 14.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,37 (t, 3H), 1,82 (s, 3H), 4,24 (c, 2H), 7,44 (d, 2H), 8,70 (d, 2H).

#### PREPARACIÓN 17

##### **5-Acetil-4-amino-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Se llevó a reflujo durante dos horas una mezcla del compuesto del epígrafe de la preparación 9 (1,0 g, 3,50 mmol), paladio al 10% sobre carbón (56 mg) y formiato amónico (3,97 g, 63 mmol) en metanol (30 ml). A continuación se separó el catalizador por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se



repartió entre diclorometano y agua y la capa orgánica se lavó con agua dos veces. Se secó y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (471 mg, 47%).

5  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,45 (m, 4H), 1,37 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 4,02 (d, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,72 (m, 2H).

#### PREPARACIÓN 18

##### 10 **5-Acetil-4-amino-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo (90%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 9 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 17.

15  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,45 (m, 4H), 1,38 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 4,03 (d, 2H), 7,01 (s ancho, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 8,62 (m, 1H).

#### PREPARACIÓN 19

##### 20 **5-Acetil-4-amino-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo (96%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 10 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 14.

25  $\delta(\text{DMSO}-d_6)$ : 0,41 (m, 4H), 1,28 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 3,97 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,82 (s ancho, 2H), 8,65 (d, 2H).

#### PREPARACIÓN 20

##### **5-Acetil-4-amino-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

30 Se obtuvo (50%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 11 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 17. Se llevó a reflujo durante 2 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,78 (s, 3H), 4,22 (m, 2H), 4,41 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,78

---

(m,2H).

#### PREPARACIÓN 21

5

##### **5-Acetil-4-amino-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo (64%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 12 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 17.

10  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,78 (s, 3H), 4,13 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 7,10 (s ancho, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,62 (m, 1H).

#### PREPARACIÓN 22

15

##### **5-Acetil-4-amino-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo (55%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 12 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 14.

20  $\delta(\text{DMSO}-d_6)$ : 1,82 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,81 (s ancho, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,85 (s ancho, 1H), 8,63 (d, 2H).

#### PREPARACIÓN 23

25

##### **5-Metil-4-(tien-2-ilcarbonil)isoxazol-3-carboxilato de etilo**

Se obtuvo como un sólido (50%) a partir de 1-tiofen-2-il-butano-1,3-diona (Gash, V.W.; *Can J. Chem.*, 1967, 45, 2109-12) y cloro(hidroxiimino)acetato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,15 (t, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 7,20-7,70 (m, 3H).

30

#### PREPARACIÓN 24

##### **3-Metil-4-tien-2-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (57%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 23 usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 3.

5  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 2,78 (s, 3H), 7,18-7,59 (m, 3H), 9,62 (s, 1H).

#### PREPARACIÓN 25

##### **6-Etil-3-metil-4-tien-2-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona**

10 Se obtuvo (83%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 24 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,41 (t, 3H), 2,78 (s, 3H), 4,28 (c, 2H), 7,18-7,59 (m, 3H).

#### PREPARACIÓN 26

##### **5-Acetil-4-amino-2-etil-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona**

20 Se obtuvo (50%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 25 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 14.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,41 (t, 3H), 1,98 (s, 3H), 4,22 (c, 2H), 7,10-7,41 (m, 3H).

#### PREPARACIÓN 27

##### **4-(4-Fluorobenzoi)-5-metilisoxazol-3-carboxilato de etilo**

Se obtuvo (95%) a partir de 1-(4-fluorofenil)butano-1,3-diona (Joshi, K.C.; Pathak, V.N.; Garg, U. *J. Indian Chem. Soc.* 1983, 60, 1074-1076) y cloro(hidroxiimino)acetato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1.

30  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,1 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,80 (m, 2H).

#### PREPARACIÓN 28

**4-(4-Fluorofenil)-3-metilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona**

Se obtuvo (87%) a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 27, usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 3.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 2,55 (s, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,60 (m, 2H).

**PREPARACIÓN 29**

**6-Etil-4-(4-fluorofenil)-3-metilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona**

Se añadió bromuro de etilo (0,44 g, 4,03 mmol) a una suspensión del compuesto del epígrafe de la Preparación 28 (0,49 g, 2,0 mmol) y carbonato potásico anhidro (0,55 g, 4,0 mmol) en dimetilformamida seca (5,3 ml) y la mezcla resultante se calentó a 110°C durante 40 minutos. A continuación se añadió hielo-agua (30 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, proporcionando el compuesto del epígrafe (0,47 g, 86%) como un sólido amarillo.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,40 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,23 (c, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,58 (m, 2H).

**PREPARACIÓN 30**

**5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-nitropiridazin-3(2*H*)-ona**

Se añadió nitrato cérico amónico (6,0 g, 11 mmol) en varias porciones durante 40 minutos a una suspensión agitada del compuesto del epígrafe de la Preparación 29 (0,5 g, 1,83 mmol) en una mezcla de ácido acético (7,3 ml), agua (7,3 ml) y ácido nítrico (2,5 ml). La adición de hielo-agua fría produjo un precipitado que se filtró y se lavó con agua fría proporcionando el producto del epígrafe (rendimiento del 45%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,43 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,40 (c, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,48 (m, 2H).

**PREPARACIÓN 31**

**4-(3-Fluorobenzoil)-5-metilisoxazol-3-carboxilato de etilo**

Se obtuvo (79%) a partir de 1-(3-fluorofenil)butano-1,3-diona (Joshi, K.C.; Pathak, V.N.; Garg, U. *J. Indian Chem. Soc.* 1983, 60, 1074-1076) y cloro(hidroxiimino)acetato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1.

5  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,10 (t, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,15 (c, 2H), 7,30 (m, 4H).

### PREPARACIÓN 32

10 **4-(3-Fluorofenil)-3-metilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona.**

Se obtuvo (81%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 31, siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 3.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 2,60 (s, 3H), 7,3 (m, 4H), 9,90 (s, 1H).

15

### PREPARACIÓN 33

**6-Etil-4-(3-fluorofenil)-3-metilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona**

20 Se obtuvo (84%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 32 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,40 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,30 (c, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,50 (m, 1H).

### PREPARACIÓN 34

25

**6-(Ciclopropilmetil)-4-(3-fluorofenil)-3-metilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona**

Se obtuvo (37%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 32 y bromuro de ciclopropilmetilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5. El producto se purificó por cromatografía en columna.

30

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,52 (m, 4H), 1,38 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 4,07 (d, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,55 (m, 1H).

---

### PREPARACIÓN 35

#### **4-(3-Fluorofenil)-6-isopropil-3-metilsoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona**

5

Se añadió trifenilfosfina (2,16 g, 8,24 mmol) e isopropanol (0,68 ml, 8,97 mmol) a una solución agitada del compuesto del epígrafe de la preparación 32 (2,0 g, 8,16 mmol) en 30 ml de THF seco. La mezcla se enfrió hasta 0°C y luego se añadió, gota a gota, azodicarboxilato de dietilo (1,3 ml, 8,24 mmol). La mezcla final se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 24 horas. Finalmente, se eliminó el disolvente y el producto final se aisló por cromatografía en columna con un rendimiento del 37%.

10

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,38 (d, 6H), 2,58 (s, 3H), 5,41 (h, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,52 (m, 1H).

15

### PREPARACIÓN 36

#### **5-Acetil-2-etil-6-(3-fluorofenil)-4-nitropiridazin-3(2H)-ona**

20

Se obtuvo (40%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 33 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 30.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,50 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,40 (c, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,46 (m, 1H).

### PREPARACIÓN 37

25

#### **5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(3-fluorofenil)-4-nitropiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo (23%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 34 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 30.

30

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,54 (m, 4H), 1,51 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,45 (m, 1H).

### PREPARACIÓN 38

**5-Acetil-6-(3-fluorofenil)-2-isopropil-4-nitropiridazin-3(2H)-ona**

5 Se obtuvo (40%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 35 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 30.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,44 (d, 6H), 2,20 (s, 3H), 5,45 (h, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,50 (m, 1H).

**PREPARACIÓN 39**

10 **4-(3-Clorofenil)-6-(ciclopropilmetil)-3-metilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona**

Se obtuvo (97%) a partir de 4-(3-clorofenil)-3-metil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y bromuro de ciclopropilmetilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5. El producto se purificó por cromatografía en columna.

15 LRMS: m/z 316 (M+1)\*.

**PREPARACIÓN 40**

20 **5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-4-nitropiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo (21%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 39 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 30.

LRMS: m/z 348 (M+1)\*.

25

**PREPARACIÓN 41**

**4-[Etoxi(oxo)acetil]-5-metilisoxazol-3-carboxilato de etilo**

30 Se añadió gota a gota oxalato de dietilo (45 ml, 0,60 mol) a una solución agitada de metóxido sódico (10,5 g, 0,15 mol) en 100 ml de etanol seco y la mezcla se calentó hasta 45°C. A continuación se añadió acetona seca (45 ml, 0,60 mol) y después de 30 minutos se llevó a reflujo la mezcla final durante 3 horas y se agitó a temperatura

---

ambiente durante toda la noche. Finalmente se eliminó el disolvente y se añadieron 100 ml de etanol seco nuevo. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió, gota a gota, una solución de cloro(hidroxiimino)acetato de etilo (27,2g, 0,18 mol) en 25 ml de etanol seco. A continuación se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 3 días. Finalmente, se eliminó el disolvente y el producto bruto así obtenido se repartió entre acetato de etilo y agua. Se secó y se eliminó el disolvente proporcionando el producto deseado (90%) como un aceite naranja.

5  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,39 (m, 6H), 2,68 (s, 3H), 4,40 (m, 4H).

10

#### PREPARACIÓN 42

##### **3-Metil-7-oxo-6,7-dihidroisoxazolo[3,4-d]piridazina-4-carboxilato de etilo**

15 Se obtuvo como un sólido (57%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 41 usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 3.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,41 (t, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,50 (c, 2H), 6,30 (s, 1H).

#### PREPARACIÓN 43

20

##### **6-Etil-3-metil-7-oxo-6,7-dihidroisoxazolo[3,4-d]piridazina-4-carboxilato de etilo**

Se obtuvo (90%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 42 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

25  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,42 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 4,25 (c, 2H), 4,48 (c, 2H)

#### PREPARACIÓN 44

30

##### **4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo**

Se obtuvo (98%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 43 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 14.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,38 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 4,22 (c, 2H), 4,42 (c, 2H), 7,50 (s ancho, 2H).



#### PREPARACIÓN 45

5    **4-Acetil-5-[(3-clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo**

10    Se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas expuesta al aire una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 44 (506 mg, 2,0 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (626 mg, 4,0 mmol), acetato cúprico anhidro (540 mg, 3,0 mmol), trietilamina (0,56 ml, 4,0 mmol) y tamices moleculares activados (1,6 g, 4 Å) en diclorometano seco (25 ml). La reacción se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó en acetato de etilo (202 mg, de rendimiento 64%).

15     $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,38 (t, 3H), 1,42 (t, 3H), 2,01 (s, 3H), 4,42 (m, 4H), 6,97 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,05 (s, 1H).

#### PREPARACIÓN 46

20    **Ácido 6-etil-3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-isoxazolo[3,4-d]piridazina-4-carboxílico**

25    Se añadió, gota a gota, una solución de hidróxido de litio (1,87 g, 45 mmol) en 6 ml de agua a una solución agitada del compuesto del epígrafe de la Preparación 43 (2,73 g, 11 mmol) en 90 ml de una mezcla 2:1 de metanol/THF. La mezcla final se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y luego se diluyó con algo de agua y se acidificó con HCl 2N. Se extrajo con acetato de etilo, se secó y se eliminó el disolvente proporcionando (89%) el producto del epígrafe.

$\delta(\text{DMSO}-d_3)$ : 1,35 (t, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 4,15 (c, 2H).

30    PREPARACIÓN 47

**4-(1,3-Benzoxazol-2-il)-6-etil-3-metilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona**

Se añadió una solución de 2-aminofenol (0,48 g, 4,4 mmol) en 10 ml de 1,2-diclorobenceno a una suspensión previamente calentada hasta 100°C de PPSE (6g) en 10 ml de 1,2-diclorobenceno y la mezcla se agitó un momento. A continuación, se añadió en porciones el compuesto del epígrafe de la Preparación 46 (1,08 g, 4,84 mmol) y la mezcla se llevó a reflujo durante toda la noche. Seguidamente, se dejó enfriar y se vertió en hielo-agua agitando vigorosamente. Se neutralizó con carbonato potásico y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó y el disolvente se eliminó proporcionando el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna. Se aisló el producto del epígrafe (44%).  
 $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,42 (t, 3H), 3,25 (s, 3H), 4,38 (c, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,82 (m, 1H).

#### 15 PREPARACIÓN 48

##### **5-Acetil-4-amino-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-etilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo (98%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 47 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 14.

#### EJEMPLOS

En las tablas siguientes se han usado algunos acrónimos con los siguientes significados:

Acrónimo	Significado
2-Pir	2-piridilo
3-Pir	3-piridilo
4-Pir	4-piridilo
Ph	Fenilo
(2-F)Ph	2-fluorofenilo

(3-F)Ph	3-fluorofenilo
(4-F)Ph	4-fluorofenilo
(2-Cl)Ph	2-clorofenilo
(3-Cl)Ph	3-clorofenilo
(2-Me)Ph	2-metilfenilo u o-tolilo
(2-MeO)Ph	2-metoxifenilo
(3-MeO)Ph	3-metoxifenilo
(4-CO <sub>2</sub> Me)Ph	4-metoxicarbonilfenilo
(4-CO <sub>2</sub> H)Ph	4-hidroxicarbonilfenilo
(4-CH <sub>2</sub> OH)Ph	4-hidroximetilfenilo
(3-CN)Ph	3-cianofenilo
(3-NO <sub>2</sub> )Ph	3-nitrofenilo
1-Naph	1-naftilo
(3,5-diCl)Ph	3,5-diclorofenilo

Además de las fórmulas de los radicales R<sup>3</sup> o R<sup>5</sup> representados en las tablas, el símbolo X no simboliza ningún átomo y solo se ha usado para simular el punto de unión de los radicales.

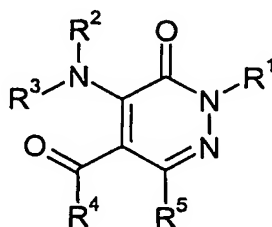


Tabla 1

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
1	Et	H	(3-F)Ph	Me	3-Pir
2	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	3-Pir
3	Et	H	(3,5-diCl)Ph	Me	3-Pir
4	Et	H	1-Naph	Me	3-Pir
5	Et	H	(4-CO <sub>2</sub> Me)Ph	Me	3-Pir
6	Et	H	(2-F)Ph	Me	3-Pir
7	Et	H	(2-Cl)Ph	Me	3-Pir

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
8	Et	H	(4-CH <sub>2</sub> OH)Ph	Me	3-Pir
9	Et	H	(3-CN)Ph	Me	3-Pir
10	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	(3-Cl)Ph	Me	3-Pir
11	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	(3,5-diCl)Ph	Me	3-Pir
12	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	(2-F)Ph	Me	3-Pir
13	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	(2-Cl)Ph	Me	3-Pir
14	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	(3-CN)Ph	Me	3-Pir
15	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	(4-CO <sub>2</sub> Me)Ph	Me	3-Pir

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
16	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	(2-F)Ph	Me	3-Pir
17	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	(2-Cl)Ph	Me	3-Pir
18	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	(3-Cl)Ph	Me	3-Pir
19	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	2-Pir
20	Et	H	(3-CN)Ph	Me	2-Pir
21	Et	H	(4-CH <sub>2</sub> OH)Ph	Me	2-Pir
22	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	(3-CN)Ph	Me	2-Pir
23	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	(3-Cl)Ph	Me	2-Pir

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
24	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	(4-CH <sub>2</sub> OH)Ph	Me	2-Pir
25	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	(3,5-diCl)Ph	Me	2-Pir
26	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	(3-CN)Ph	Me	2-Pir
27	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	(3-Cl)Ph	Me	2-Pir
28	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	(3,5-diCl)Ph	Me	2-Pir
29	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	(4-CH <sub>2</sub> OH)Ph	Me	2-Pir
30	Et	H	(3-F)Ph	Me	4-Pir
31	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	4-Pir

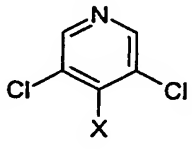
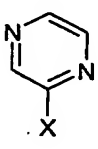
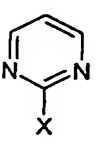
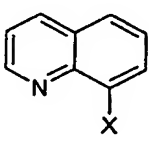
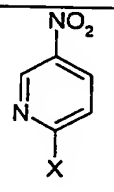
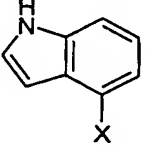
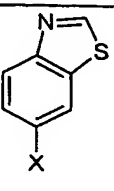
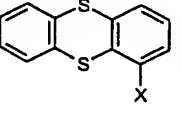
Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
32	Et	H	1-Naph	Me	4-Pir
33	Et	H	(2-Me)Ph	Me	4-Pir
34	Et	H	(4-CO <sub>2</sub> Me)Ph	Me	4-Pir
35	Et	H	(2-MeO)Ph	Me	4-Pir
36	Et	H	(3-MeO)Ph	Me	4-Pir
37	Et	H	(2-F)Ph	Me	4-Pir
38	Et	H	(2-Cl)Ph	Me	4-Pir
39	Et	H	(3-CN)Ph	Me	4-Pir

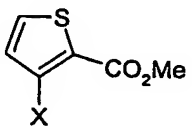
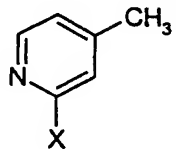
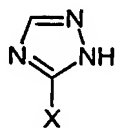
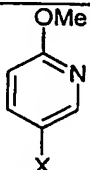
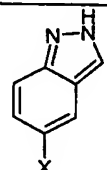
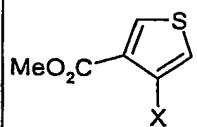
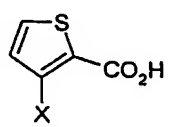


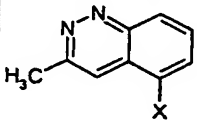
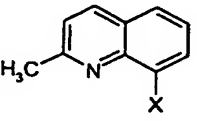
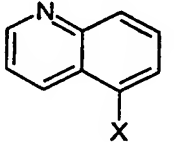
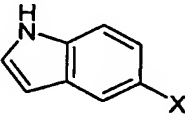
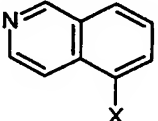
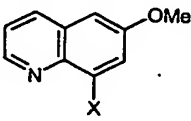
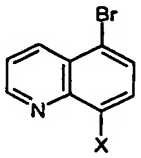
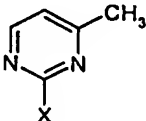
Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
40	Et	H	(4-CH <sub>2</sub> OH)Ph	Me	4-Pir
41	Et	H	(4-CO <sub>2</sub> H)Ph	Me	4-Pir
42	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	(2-F)Ph	Me	4-Pir
43	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	(2-Cl)Ph	Me	4-Pir
44	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	(3-CN)Ph	Me	4-Pir
45	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	(4-CH <sub>2</sub> OH)Ph	Me	4-Pir
46	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	(3-Cl)Ph	Me	4-Pir
47	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	(2-F)Ph	Me	4-Pir

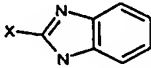
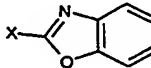
Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
48	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	(2-Cl)Ph	Me	4-Pir
49	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	(3-CN)Ph	Me	4-Pir
50	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	(4-CH <sub>2</sub> OH)Ph	Me	4-Pir
51	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	(3-Cl)Ph	Me	4-Pir
52	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	2-Tienyl
53	Et	(3-F)Ph	(3-F)Ph	Me	3-Pir
54	Et	(4-CO <sub>2</sub> Me)Ph	(4-CO <sub>2</sub> Me)Ph	Me	3-Pir
55	Et	(4-CH <sub>2</sub> OH)Ph	(4-CH <sub>2</sub> OH)Ph	Me	3-Pir

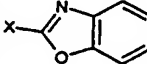
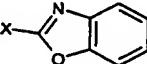
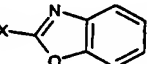
Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
56	Et	(3-NO <sub>2</sub> )Ph	(3-NO <sub>2</sub> )Ph	Me	4-Pir
57	Et	(3-F)Ph	(3-F)Ph	Me	4-Pir
58	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	(3-Cl)Ph	(3-Cl)Ph	Me	3-Pir
59	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	(3,5-diCl)Ph	(3,5-diCl)Ph	Me	3-Pir
60	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	(4-CO <sub>2</sub> Me)Ph	(4-CO <sub>2</sub> Me)Ph	Me	3-Pir
61	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	(3-Cl)Ph	(3-Cl)Ph	Me	2-Pir
62	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	(3-Cl)Ph	(3-Cl)Ph	Me	4-Pir
63	Et	H	3-Pir	Me	Ph

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
64	Et	H		Me	Ph
65	Et	H		Me	Ph
66	Et	H		Me	Ph
67	Et	H		Me	Ph
68	Et	H		Me	Ph
69	Et	H		Me	Ph
70	Et	H		Me	Ph
71	Et	H		Me	Ph

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
72	Et	H		Me	Ph
73	Et	H		Me	Ph
74	Et	H		Me	Ph
75	Et	H		Me	Ph
76	Et	H		Me	Ph
77	Et	H		Me	Ph
78	Et	H	2-Pir	Me	Ph
79	Et	H		Me	Ph

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
80	Et	H		Me	Ph
81	Et	H		Me	Ph
82	Et	H		Me	Ph
83	Et	H		Me	Ph
84	Et	H		Me	Ph
85	Et	H		Me	Ph
86	Et	H		Me	Ph
87	Et	H		Me	Ph

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
88	Et	H	3-Pir	Me	(3-Cl)Ph
89	C3H5CH2	H	3-Pir	Me	(3-Cl)Ph
90	Et	H	3-Pir	Me	(3-F)Ph
91	iPr	H	3-Pir	Me	(3-F)Ph
92	C3H5CH2	H	3-Pir	Me	(3-F)Ph
93	Et	H	3-Pir	Me	(4-F)Ph
94	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	
95	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
96	Et	H	(3-F)Ph	Me	
97	Et	(3-Cl)Ph	(3-Cl)Ph	Me	
98	Et	(3-F)Ph	(3-F)Ph	Me	

#### EJEMPLO 1

##### 5 **5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas expuesta al aire una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 14 (520 mg, 2,0 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (560 mg, 4,0 mmol), acetato cúprico anhidro (540 mg, 3,0 mmol), trietilamina (0,56 ml, 4,0 mmol) y tamices moleculares activados (1,6 g, 4 Å) en diclorometano seco (25 ml). La reacción se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se recristalizó en acetato de etilo (202 mg, rendimiento del 30%).

p.f. 196,6-197,7°C.

15  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,46 (t, 3H), 1,82 (s, 3H), 4,32 (c, 2H), 6,83 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,49 (s ancho, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,68 (s ancho, 2H).

#### EJEMPLO 2

##### **5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**



Se obtuvo como un sólido (27%) a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 14 y ácido 3-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

5 p.f. 180,2-180,8°C.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,46 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 4,31 (c, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,41 (s ancho, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,67 (s ancho, 2H).

10 EJEMPLO 3

**5-Acetil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (30%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 14 y ácido 3,5-diclorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

15 p.f. 219,9-220,4°C.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,46 (t, 3H), 1,88 (s, 3H), 4,31 (c, 2H), 6,98 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,60 (s ancho, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,72 (s ancho, 2H).

20 EJEMPLOS 4-9

4. **5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

5. **4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoato de metilo**

25 6. **5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

7. **5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

8. **5-Acetil-2-etil-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

9. **3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo**

---

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 14 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 2.

5

Tabla 2

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
4	384	8,1
5	392	7,2
6	352	7,1
7	368	7,7
8	364	5,7
9	359	6,8

EJEMPLOS 10-14

10

10. 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

11. 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

15

12. 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

13. 5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

20

14. 3-{[5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzonitrilo

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de

la Preparación 17 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 3.

5

Tabla 3

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
10	394	8,6
11	429	9,4
12	378	7,9
13	394	8,5
14	385	7,6

EJEMPLOS 15-18

10

15. 4-**{[5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzoato de metilo**

16. 5-Acetil-4-**[(2-fluorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

15

17. 5-Acetil-4-**[(2-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

18. 5-Acetil-4-**[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

20

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 20 y ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 4.

---

Tabla 4

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
15	408	6,1
16	368	5,9
17	384	6,5
18	384	6,9

5 EJEMPLO 19

**5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona**

10 Se obtuvo como un sólido (27%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 15 y ácido 3-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/z 369 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,42 (t, 3H), 2,01 (s, 3H), 4,38 (c, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,82 (m, 3H), 8,42 (d, 1H).

15 EJEMPLO 20

**3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo**

20 Se obtuvo como un sólido (53%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 15 y ácido 3-cianofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

$\delta$ (DMSO-d<sub>3</sub>): 1,37 (t, 3H), 2,09 (s, 3H), 4,22 (c, 2H), 7,42 (m, 5H), 7,92 (m, 2H), 8,49 (m, 1H), 8,89 (s, 1H).

EJEMPLO 21

25

**5-Acetil-2-etil-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (13%) a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 15 y ácido 4-hidroximetilfenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 364 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 4,9 min.

## EJEMPLO 22

**3-([5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-6-piridin-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino)benzonitrilo**

Se obtuvo como un sólido (40%) a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 18 y ácido 3-cianofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 168,1-169,6°C.

$\delta$ (CD<sub>3</sub>OD): 0,49 (m, 2H), 0,59 (m, 2H), 1,36 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 4,13 (d, 2H), 7,38 (m, 5H), 7,92 (m, 32H), 8,44 (m, 1H).

## EJEMPLOS 23-25

**23. 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona**

**24. 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona**

**25. 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 18 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
23	394	8,5
24	390	8,9
25	429	9,7

EJEMPLO 26

5

**3-[[5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-6-piridin-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino]benzonitrilo**

Se obtuvo como un sólido (26%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 21 y ácido 3-cianofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

10

p.f. 194,3-195,0°C.

$\delta$ (CD<sub>3</sub>OD): 2,10 (s, 3H), 4,01 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,92 (m, 2H), 8,46 (d, 1H).

EJEMPLO 27

15

**5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (22%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 21 y ácido 3-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

20

LRMS: m/z 385 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 6,0 min.

EJEMPLOS 28-29

25

**28. 5-Acetil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona**

**29. 5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 21 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
28	419	7,2
29	380	4,0

**EJEMPLO 30**

**5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (15%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y ácido 3-fluorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 195,1-195,9°C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1,33 (t, 3H), 1,87 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 6,88 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,31 (d, 2H), 8,58 (d, 2H), 9,24 (s, 1H).

**EJEMPLO 31**

**5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (68%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y ácido 3-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 176,4-177,0°C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1,33 (t, 3H), 1,87 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 7,01 (m, 3H), 7,29 (m, 3H), 8,60 (m, 2H), 9,24 (s, 1H).

**EJEMPLO 32**

**5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**

5

Se obtuvo como un sólido (53%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y ácido naftaleno-1-borónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 177,6-179,3°C.

10  $\delta$ (DMSO- $d_6$ , 75°C): 1,37 (m, 6H), 4,23 (c, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,55 (m, 2H), 8,89 (s, 1H).

**EJEMPLO 33**

**5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**

15

Se obtuvo como un sólido (17%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y ácido 2-metilfenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 187,8-189,4°C.

20  $\delta$ (CD $_3$ OD): 1,42 (t, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 4,30 (c, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 8,54 (m, 2H).

**EJEMPLOS 34-40**

**34. 4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoato de metilo**

25

**35. 5-Acetil-2-etil-4-[(2-metoxifenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**

**36. 5-Acetil-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**

**37. 5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**

**38. 5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**

**39. 3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]**



**benzonitrilo**

**40. 5-Acetil-2-etil-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**

5 Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
34	392	7,0
35	364	6,9
36	364	6,9
37	352	6,8
38	368	7,5
39	359	6,4
40	364	5,4

10

**EJEMPLO 41**

**Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino] benzoico**

15

20

Se añadió una solución de hidróxido de litio (0,25 g, 5,88 mmol) en 4 ml de agua a una solución del producto del epígrafe del ejemplo 34 (0,38 g, 0,97 mmol) en 40 ml de una mezcla 3:2 de MeOH/THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se acidificó con HCl 2N hasta pH 6 y se extrajo con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó proporcionando un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre SiO<sub>2</sub> usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH como eluyente. El producto del epígrafe se obtuvo con un rendimiento

del 16%.

p.f. 251,6-252,6°C.

5  $\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1,34 (m, 3H), 1,93 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,33 (d, 2H),  
7,79 (d, 2H), 8,60 (d, 2H), 9,38 (s, 1H).

EJEMPLOS 42-46

42. 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-  
3(2H)-ona

10 43. 5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-4-ilpiridazin-  
3(2H)-ona

44. 3-[[5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-  
il]amino}benzonitrilo

15 45. 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-piridin-4-  
ilpiridazin-3(2H)-ona

46. 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-4-ilpiridazin-  
3(2H)-ona

20 Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de  
la Preparación 19 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del  
Ejemplo 1. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen  
en la Tabla 8.

Tabla 8

Ejemplo	ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
42	378	7,8
43	394	8,5
44	385	7,4

45	390	6,4
46	394	8,4

#### EJEMPLOS 47-51

- 5      **47. 5-Acetil-4-[(2-fluorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**
- 48. 5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**
- 49. 3-[[5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino]benzonitrilo**
- 10      **50. 5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**
- 51. 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**

15      Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 22 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9

Ejemplo	ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
47	368	5,5
48	384	6,2
49	375	5,2
50	380	4,3
51	384	6,4

**EJEMPLO 52**

**5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (20%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 26 y ácido 3-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 374 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (t, 3H), 1,88 (s, 3H), 4,29 (c, 2H), 7,00 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,98 (m, 1H).

**EJEMPLOS 53-55**

**53. 5-Acetil-4-[bis(3-fluorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

**54. 5-Acetil-4-[bis-(4-metoxycarbonilfenil)-amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

**55. 5-Acetil-4-{bis[4-(hidroximetil)fenil]amino}-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 14 y el ácido arilborónico correspondiente siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
53	446	8,9
54	526	8,7
55	470	6,2

EJEMPLOS 56-57

**56. 5-Acetil-4-[bis(3-nitrofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**

5

**57. 5-acetil-4-[bis(3-fluorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**

10

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y el ácido arilborónico correspondiente siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
56	500	8,5
57	446	8,9

EJEMPLOS 58-59

15

**58. 5-Acetil-4-[bis(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

**59. 5-Acetil-4-[bis(3,5-diclorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

20

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 17 y un exceso del ácido arilborónico correspondiente siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 12.

---

Tabla 12

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
58	505	10,2
59	574	11,0

EJEMPLO 60

5

**5-Acetil-4-[bis(4-metoxycarbonilfenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

10 El compuesto del epígrafe se sintetizó a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 20 y un exceso de ácido 4-metoxycarbonilfenilborónico siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 1.

LRMS: m/Z 542 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 8,0 min.

15 EJEMPLO 61

**5-Acetil-4-[bis(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona**

20 El compuesto del epígrafe se sintetizó a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 21 y un exceso de ácido 3-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 1.

LRMS: m/Z 495 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 9,6 min.

EJEMPLO 62

25

**5-Acetil-4-[bis(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**

El compuesto del epígrafe se sintetizó a partir del compuesto del epígrafe de la

preparación 19 y un exceso de ácido 3-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 1.

LRMS:  $m/z$  505 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

5      Tiempo de retención: 10,2 min.

### EJEMPLO 63

#### **5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona**

10      Se añadió, en varias porciones, 3-aminopiridina (0,098 mg, 1,04 mmol) a una solución agitada de 200 mg (0,7 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. El disolvente se evaporó y el  
15      residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol 97:3), proporcionando el compuesto del epígrafe (60 mg, rendimiento del 26%).

p.f. 185,6-186,3 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1,34 (m, 3H), 1,72 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,41 (m, 4H)  
8,26 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 9,10 (s, 1H).

20

### EJEMPLO 64

#### **5-Acetil-4-[(3,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

25      Se añadieron 100 mg (0,62 mmol) de 4-amino-3,5-dicloropiridina en 5 ml de THF a una suspensión agitada de 50 mg (1,25 mmol) de hidruro sódico en 5 ml de THF. La mezcla se dejó agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron 150 mg (0,52 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 10 ml de THF. La  
30      reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 12 horas. La mezcla se acidificó con HCl 2N hasta pH 2. Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se evaporó. El residuo obtenido (210 mg) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (35

---

mg, rendimiento del 16,7 %).

p.f. 195,5-197,1 °C.

5  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,40 (m, 3H), 1,85 (s, 3H), 4,10 (c, 2H), 7,45 (s ancho, 5H), 8,40 (s, 2H), 8,80 (s, 1H).

#### EJEMPLO 65

##### **5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona**

10

Se añadieron 37 mg (0,392 mmol) de aminopirazina a una solución agitada de 75 mg (0,261 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 4 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y el producto final se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (12 mg, rendimiento del 13,6 %).

15

p.f. 228,9-229,7 °C.

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$ : 1,34 (m, 3H), 1,84 (s, 3H), 4,21 (c, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,48 (m, 3H) 8,12 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 9,93 (s, 1H).

20

#### EJEMPLO 66

##### **5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(pirimidin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona**

25 Se añadieron 430 mg (4,524 mmol) de 2-aminopirimidina a una solución agitada de 100 mg (0,348 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 5 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante cinco días y el producto final se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (42 mg, rendimiento del 35,6 %).

30

p.f. 197,1-198,3 °C.

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$ : 1,33 (m, 3H), 1,96 (s, 3H), 4,19 (c, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,37 (m, 2H) 7,49 (m, 3H), 8,52 (m, 2H), 9,02 (s, 1H).



**EJEMPLO 67**

**5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-8-ilamino)piridazin-3(2H)-ona**

5 Se añadieron 75 mg (0,522 mmol) de 8-aminoquinolina a una solución agitada de 100 mg (0,348 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 5 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y el producto final se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (100 mg, rendimiento del 74,6 %).

p.f. 179,2,1-180,3 °C.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,49 (m, 3H), 1,75 (s, 3H), 4,34 (c, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,45 (m, 7H) 7,56 (m, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,55 (s, 1H).

15

**EJEMPLO 68**

**5-Acetil-2-etil-4-[(5-nitropiridin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

20 Se añadieron 77 mg (0,556 mmol) de 2-amino-5-nitropiridina a una solución de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 4 ml de etanol. La mezcla resultante se irradió en un horno de microondas durante siete horas a 120 °C. El producto final se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (36 mg, rendimiento del 34,3 %).

25

p.f. 200,3-201,1 °C.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,35 (m, 3H), 1,92 (s, 3H), 4,22 (c, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,49 (m, 3H), 8,41-8,45 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H), 10,34 (s, 1H).

30

**EJEMPLO 69**

**5-Acetil-2-etil-4-(1H-indol-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

Se añadieron 55 mg (0,417 mmol) de 4-aminoindol a una solución agitada de 80 mg

---

(0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 4 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora y el producto final se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (83 mg, rendimiento del 79,8 %).

p.f. 223,2-224,9 °C.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,27 (s, 3H), 1,36 (m, 3H), 4,19 (c, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,66-6,67 (d, 1H) 6,95 (m, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,31-7,37 (m, 4H), 8,76 (s, 1H), 11,20 (s, 1H).

#### EJEMPLOS 70-78

70. 5-Acetil-4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

71. 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(tiantren-1-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

72. 3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo

73. 5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

74. 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(1H-1,2,4-triazol-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

75. 5-Acetil-2-etil-4-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

76. 5-Acetil-2-etil-4-(2H-indazol-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

77. 4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxilato de metilo

78. 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la in Tabla 13.

Tabla 13

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
70	390	8,2
71	471	10,5
72	397	9,1
73	348	5,0
74	324	7,5
75	364	8,3
76	373	7,7
77	397	8,8
78	334	4,8

5 EJEMPLO 79

**Ácido 3-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]tiofeno-2-carboxílico**

- 10 El compuesto del epígrafe se sintetizó a partir del compuesto del epígrafe del ejemplo 72 siguiendo el procedimiento experimental descrito en ejemplo 41.

LRMS: m/Z 383 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 8,5 min.

15 EJEMPLO 80

**5-Acetil-2-etil-4-[(3-metilcinnolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

- 20 Se añadieron 66 mg (0,417 mmol) de 3-metilcinnolin-5-amina a una solución agitada 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 4 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante un día. El producto final se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo/hexano 2:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (65 mg, rendimiento del 58,6%).

5 p.f. 235,4-237,7 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1,37 (m, 3H), 1,41 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 4,22 (c, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,67-7,72 (t, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 9,19 (s, 1H).

#### 10 EJEMPLO 81

##### **5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilquinolin-8-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

Se añadieron 66 mg (0,417 mmol) de 2-metilquinolin-8-amina a una solución agitada de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 4 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora y el producto final se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (97 mg, rendimiento del 93,3 %).

p.f. 172,2-172,6 °C.

20  $\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1,22 (m, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,07 (c, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,21-7,30 (m, 6H), 7,35 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 9,15 (s, 1H).

#### EJEMPLO 82

##### 25 **5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona**

Se añadieron 60 mg (0,417 mmol) de 5-aminoquinolina a una solución agitada de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 4 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas y el producto final se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (80 mg, rendimiento del 74,8 %).

p.f. 219,9-221,1 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1,31 (s, 3H), 1,38 (m, 3H), 4,22 (c, 2H), 7,24 (m, 2H) 7,34-7,38 (m, 4H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,19 (s, 1H).

5 EJEMPLO 83

**5-Acetil-2-etil-4-(1H-indol-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

Se añadieron 55 mg (0,417 mmol) de 5-aminoindol a una solución agitada de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 4 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora y el producto final se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (97 mg, rendimiento del 93,3 %).

15 p.f. 242,6-243,1 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1,34 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 6,33 (s ancho, 1H), 6,83 (d,1H), 7,24-7,37 (m, 8H), 8,77 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

EJEMPLO 84

20

**5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

Se añadieron 60 mg (0,417 mmol) de 5-isoquinolinamina a una solución agitada de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 4 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres días. El producto final se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 7:3) proporcionando el compuesto del epígrafe (20 mg, rendimiento del 12,4%).

25  $\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1,31 (s, 3H), 1,38 (m, 3H), 4,22 (c, 2H), 7,24 (m, 2H) 7,38 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).

30

EJEMPLO 85

**5-Acetil-2-etil-4-[(6-metoxiquinolín-8-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

5 Se añadieron 73 mg (0,417 mmol) de 8-amino-6-metoxiquinolína a una solución agitada de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 4 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y el producto final se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (88 mg, rendimiento del 76,5 %).

10 p.f. 183,1-184,0 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1,34 (m, 3H), 1,68 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,21 (c, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,36-7,46 (m, 5H), 7,53-7,57 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 9,31 (s, 1H).

15 EJEMPLO 86

**5-Acetil-4-[(5-bromoquinolín-8-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

20 Se añadió 8-amino-5-bromoquinolína (47 mg, 0,209 mmol) a una solución agitada de 40 mg (0,139 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante cinco días y se calentó a 50 °C durante cuatro días. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo, 4:1), proporcionando el compuesto del epígrafe (16 mg, rendimiento del 25%).

25 p.f. 148,1-149,0 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1,35 (m, 3H), 1,70 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,39-7,46 (m, 5H) 7,76 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,99 (d, 1H), 9,41 (s, 1H).

30 EJEMPLO 87

**5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

Se añadió 2-amino-4-metilpirimidina (46 mg, 0,417 mmol) a una solución agitada de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (4 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante cinco días. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo, 2:1), proporcionando el compuesto del epígrafe (11 mg, rendimiento del 11,3%).

LRMS: m/Z 350 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 7,4 min.

10

#### EJEMPLO 88

##### **5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-(piridin-3-ilamino)- piridazin-3(2H)-ona**

15 Se obtuvo a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-(3-clorofenil)piridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y piridin-3-ilamina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67. El producto se purificó por HPLC de preparación/MS.

LRMS: m/Z 369 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 8,2 min.

20

#### EJEMPLO 89

##### **5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-ciclopropilmetil-4-(piridin-3-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona**

25 Se obtuvo a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 40 y piridin-3-ilamina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67. El producto se purificó por HPLC de preparación/MS.

LRMS: m/Z 395 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 9,1 min.

30

#### EJEMPLO 90

##### **5-Acetil-2-etil-6-(3-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona**

---

Se obtuvo a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 36 y piridin-3-ilamina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67. El producto se purificó por HPLC de preparación/MS.

5

LRMS: m/Z 353(M+1)\*.

Tiempo de retención: 7,4 min.

#### EJEMPLO 91

10

#### **5-Acetil-6-(3-fluorofenil)-2-isopropil-4-(piridin-3-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 38 y piridin-3-ilamina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67. El producto se purificó por HPLC de preparación/MS.

15

LRMS: m/Z 367 (M+1)\*.

Tiempo de retención: 8,3 min.

#### EJEMPLO 92

20

#### **5-Acetil-2-ciclopropilmetil-6-(3-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 37 y piridin-3-ilamina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67. El producto se purificó por HPLC de preparación/MS.

25

LRMS: m/Z 379 (M+1)\*.

Tiempo de retención: 8,4 min.

#### EJEMPLO 93

30

#### **5-Acetil-6-(4-fluorofenil)-2-etil-4-(piridin-3-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona**



Se obtuvo a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 30 y piridin-3-ilamina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67. El producto se purificó por HPLC de preparación/MS.

5 LRMS: m/Z 353 (M+1)<sup>+</sup>.  
Tiempo de retención: 7,4 min.

#### EJEMPLO 94

#### 10 **5-Acetil-6-(1H-benzoimidazol-2-il)-4-(3-cloro-fenilamino)-2-etil-2H-piridazin-3-ona**

Se añadió trimetilaluminio (1,05 ml de una solución 2M en tolueno) a 10 ml de tolueno seco en nitrógeno y la solución se enfrió hasta 0°C. A continuación, se añadió 1,2-diaminobenceno (68 mg, 0,63 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a 15°C durante 1 hora. Luego se añadió en una porción el producto de la Preparación 45 (150mg, 0,42 mmol) y la mezcla final se llevó a reflujo durante 1,5 horas. Luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se añadieron agua y metanol cuidadosamente. El precipitado blanco así formado se filtró y se neutralizaron las aguas madres con HCl 2N y se eliminó el disolvente. Finalmente, el residuo se repartió entre agua y diclorometano y se lavó la capa orgánica con salmuera. Se secó y se eliminó el disolvente proporcionando un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna.

15 LRMS: m/Z 408 (M+1)<sup>+</sup>.  
Tiempo de retención: 8,0 min.  
25  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,41 (t, 3H), 2,01 (s, 3H), 4,38 (c, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,10 (m, 5H), 7,38 (s, 1H), 7,78 (s, 1H)

#### EJEMPLOS 95-96

- 30 **95. 5-Acetil-6-benzooxazol-2-il-4-(3-clorofenilamino)-2-etil-piridazin-3(2H)-ona**  
**96. 5-Acetil-6-benzooxazol-2-il-4-(3-fluorofenilamino)-2-etil-piridazin-3(2H)-ona**
-

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 48 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos de ESI/MS y tiempo de retención de la HPLC se resumen en la

5

Tabla 14

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
95	408	9,7
96	392	9,4

EJEMPLOS 97-98

10

97. 5-Acetil-6-benzooxazol-2-il-4-[bis-(3-clorofenil)-amino]-2-etil-piridazin-3(2H)-ona

98. 5-Acetil-6-benzooxazol-2-il-4-[bis-(3-fluorofenil)-amino]-2-etil-piridazin-3(2H)-ona

15

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 48 y un exceso del ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento experimental descrito en ejemplo 1. Los datos de ESI/MS y tiempo de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 15.

20

Tabla 15

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
97	519	10,9
98	486	10,4

Los siguientes ejemplos ilustran composiciones farmacéuticas conforme a la presente invención.

**EJEMPLOS DE COMPOSICIÓN:**

**EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1**

**5 Preparación de comprimidos**

Formulación:

	Compuesto de la presente invención	5,0 mg
	Lactosa	113,6 mg
	Celulosa microcristalina	28,4 mg
10	Anhídrido silícico ligero	1,5 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg

Usando un mezclador, se mezclan 15 g del compuesto de la presente invención con 340,8 g de lactosa y 85,2 g de celulosa microcristalina. La mezcla se somete a moldeo por compresión usando un compactador de cilindros que produce un material comprimido en forma de copos. El material comprimido en forma de copos se pulveriza usando un molino de bolas y el material pulverizado se tamiza a través de un tamiz de malla 20. Se añaden una porción de 4,5 g de anhídrido silícico ligero y 4,5 g de estearato de magnesio al material tamizado y se mezclan. El producto mezclado se somete a una máquina de preparación de comprimidos dotada con un sistema de matriz/punzón de 7,5 mm de diámetro, obteniendo de este modo 3.000 comprimidos que pesan 150 mg cada uno.

**EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 2**

**25 Preparación de comprimidos recubiertos**

Formulación:

	Compuesto de la presente invención	5,0 mg
30	Lactosa	95,2 mg
	Almidón de maíz	40,8 mg
	Polivinilpirrolidona K25	7,5 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg

---

	Hidroxipropilcelulosa	2,3 mg
	Polietilenglicol 6000	0,4 mg
	Dióxido de titanio	1,1 mg
5	Talco purificado	0,7 mg

Usando un granulador de lecho fluidizado, se mezclan 15 g del compuesto de la presente invención con 285,6 g de lactosa y 122,4 g de almidón de maíz. Por separado, se disuelven 22,5 g de polivinilpirrolidona en 127,5 g de agua para preparar una solución aglomerante. Usando un granulador de lecho fluidizado, se pulveriza la solución aglomerante sobre la mezcla anterior dando un granulado. Se añade una porción de 4,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido y se mezcla. La mezcla obtenida se somete a una máquina de preparación de comprimidos dotada de un sistema de matriz/punzón bicóncavo de 6,5 mm de diámetro, obteniendo de este modo 3.000 comprimidos que pesan 150 mg cada uno.

Por separado, se prepara una solución de recubrimiento suspendiendo 6,9 g de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 1,2 g de polietilenglicol 6000, 3,3 g de dióxido de titanio y 2,1 g de talco purificado en 72,6 g de agua. Usando un High Coated, se recubren los 3.000 comprimidos preparados antes con la solución de recubrimiento dando los comprimidos con un recubrimiento pelicular que pesan cada uno 154,5 mg.

### EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 3

#### Preparación de cápsulas

	Formulación:	
	Compuesto de la presente invención	5,0 mg
	Lactosa monohidratada	200 mg
30	Dióxido de silicio coloidal	2 mg
	Almidón de maíz	20 mg
	Estearato de magnesio	4 mg

Se mezclan 25 g de compuesto activo, 1 kg de lactosa monohidratada, 10 g de dióxido de silicio coloidal, 100 g de almidón de maíz y 20 g de estearato de magnesio. La mezcla se tamiza a través de un tamiz de malla 60 y luego se llena en 5.000 cápsulas de gelatina.

#### EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 4

##### Preparación de una crema

10

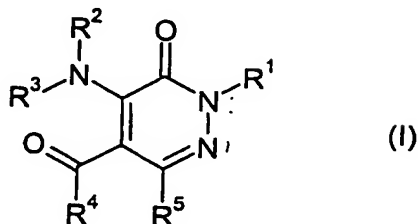
Formulación:

Compuesto de la presente invención	1%
Alcohol cetílico	3%
Alcohol estearílico	4%
15 Monoestearato de glicerilo	4%
Monoestearato de sorbitán	0,8%
Monoestearato de sorbitán POE	0,8%
Vaselina líquida	5%
Metilparabeno	0,18%
20 Propilparabeno	0,02%
Glicerina	15%
Agua purificada, c.s.p.	100%

Se prepara una crema en forma de emulsión de aceite en agua con los ingredientes citados anteriormente usando procedimientos convencionales.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de piridazin-3(2H)-ona de fórmula (I):



en la que

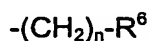
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente cada uno:

- un átomo de hidrógeno;
- un grupo seleccionado de acilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo;
- un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, alcoxi, arilo, alquiltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, carbamoilo o mono- o di-alquilcarbamoilo;
- un grupo arilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, hidroxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxi, alquilenodioxo, alcoxiacilo, arilo, acilo, aciloxi, alquiltio, amino, nitro, ciano, mono- o di-alquilamino, acilamino, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- un grupo heterocíclico saturado o insaturado que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, hidroxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxi, alquilenodioxo, alcoxiacilo, arilo, acilo, aciloxi, alquiltio, oxo, amino, nitro, ciano, mono- o di-alquilamino, acilamino,

carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

- un grupo de fórmula

5



en la que n es un número entero que varía de 0 a 4 y  $R^6$  representa:

- un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo;
- un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxilo, alcoxi, alquilenodioxo, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, acilo, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- o un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxilo, alcoxi, alquilenodioxo, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, ciano o trifluorometilo;

20

$R^3$  representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo y alquilenos, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y
- grupos fenilo, hidroxilo, hidroxycarbonilo, hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, alcoxi, cicloalcoxi, nitro, ariloxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamoilo, acilo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, ureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-

alquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

R<sup>5</sup> representa un grupo -COOR<sup>7</sup> o un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

5

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo y alquenilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo, mono- o di-

10

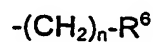
- grupos fenilo, hidroxil, alquilenodioxil, alcoxi, cicloalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfamido, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo, mono- o di-

15

alquilcarbamoilo, ureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

en la que R<sup>7</sup> representa un alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxil, alcoxi, ariloxil, alquiltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo o un grupo de fórmula

20



25

en la que n y R<sup>6</sup> son como se definen anteriormente.

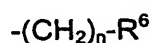
R<sup>4</sup> representa:

30

- un átomo de hidrógeno;
- un grupo hidroxil, alcoxi, amino, mono- o di-alquilamino;



- 5
- un grupo alquilo, alqueno o alquino que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, alcoxi, arilo, alquilo, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo y mono- o di-alquilcarbamoilo;
  - o un grupo de fórmula



10 en la que n y R<sup>6</sup> son como se definen anteriormente.

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

15 con la condición de que cuando R<sup>5</sup> no es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido ni un grupo COOR<sup>7</sup>, entonces R<sup>3</sup> es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido.

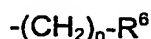
20 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos nitro, grupos alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), grupos hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y grupos -CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo).

25 3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo que está no-sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, que a su vez están no sustituidos, seleccionados entre átomos de fluor y cloro y grupos nitro, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo).

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de:

- un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxil; y
- grupos de fórmula

5



en la que n es un número entero de 1 a 3 y R<sup>6</sup> representa un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).

10

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R<sup>1</sup> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un grupo hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un grupo ciclopropilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo) no sustituidos.

15

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado de grupos arilo o heteroarilo monocíclicos o policíclicos, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de:

20

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxil;
- y grupos alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), nitro, hidroxil, hidroxicarbonilo, carbamoilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi)-carbonilo o ciano;

25

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R<sup>3</sup> representa un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 14 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando los grupos fenilo, naftilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos por 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre:
- átomos de halógeno

- grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y
  - grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, nitro, hidroxilo, hidroxycarbonilo, carbamoilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi)-carbonilo y ciano
- 5 8. Un compuesto según la reivindicación 7 en el que R<sup>3</sup> representa un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo heteroarilo no sustituidos o sustituido seleccionado entre los radicales oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoxazolilo, naftiridinilo, benzofuranilo, pirazinilo, pirimidinilo y los diversos anillos del tipo pirrolopiridinilo, pudiendo estar dichos grupos sustituidos o no sustituidos.
- 10 9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R<sup>4</sup> representa:
- un grupo mono-( C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)amino o di-( C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)amino no sustituidos
  - un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo que está no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre grupos hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, amino, mono-( C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)amino y di-( C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)amino;
  - un grupo fenilo-( C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo) no sustituido; o
  - un grupo de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>6</sup> en el que n es igual a 2 y R<sup>6</sup> es un radical seleccionado entre fenilo, piridilo y tienilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxilo, alcoxi, alquilenodioxo, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, ciano o trifluorometilo.
- 15 20 10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que R<sup>4</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que está no sustituido o sustituido con sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupo hidroxilo
- 25 11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>5</sup> representa un grupo -COOR<sup>7</sup> o un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o

policíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, teniendo R<sup>7</sup> el significado definido en la reivindicación 1.

5

12. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que R<sup>5</sup> representa -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> en el que R<sup>7</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, o R<sup>5</sup> representa un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando los grupos fenilo, y heteroarilo no sustituidos o sustituidos por 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno, por ejemplo átomos de fluor o cloro y grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

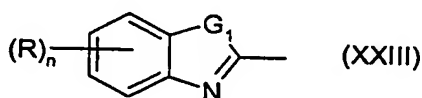
10

13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que R<sup>5</sup> representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido seleccionado entre los radicales oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoxazolilo, naftiridinilo, benzofuranilo, pirazinilo, pirimidinilo y los diversos anillos del tipo pirrolopiridinilo.

15

14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>5</sup> representa un grupo heteroarilo policíclico de formula (XXIII):

20



en la que G<sub>1</sub> representa un átomo de O, N o S, n es 0, 1 o 2 y cada R puede ser igual o diferente y es un átomo de halógeno o un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi.

25

15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es uno de:

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

- 5-Acetil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona  
4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoato de  
5 metilo  
5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona  
3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo  
10 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-  
ona  
5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona  
15 3-[[5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-  
il]amino]benzonitrilo  
4-[[5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-  
il]amino]benzoato de metilo  
5-Acetil-4-[(2-fluorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona  
20 5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona  
3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo  
5-Acetil-2-etil-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona  
25 3-[[5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-6-piridin-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-  
il]amino]benzonitrilo  
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-2-ilpiridazin-  
3(2H)-ona  
30 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-  
ona  
3-[[5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-6-piridin-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-  
il]amino]benzonitrilo

- 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietyl)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-2-(2-hidroxietyl)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-(2-hidroxietyl)-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-  
5 ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
10 4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoato de  
metilo  
5-Acetil-2-etil-4-[(2-metoxifenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
15 5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo  
5-Acetil-2-etil-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico  
5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
20 5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
3-[[5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-  
il]amino]benzonitrilo  
5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-  
3(2H)-ona  
25 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(2-fluorofenil)amino]-2-(2-hidroxietyl)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietyl)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
3-[[5-Acetil-2-(2-hidroxietyl)-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-  
il]amino]benzonitrilo  
30 5-Acetil-2-(2-hidroxietyl)-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-  
ona  
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietyl)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

- 5-Acetil-4-[bis(3-fluorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[bis-(4-metoxycarbonilfenil)-amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[bis[4-(hidroximetil)fenil]amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5  
5-Acetil-4-[bis(3-nitrofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[bis(3-fluorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[bis(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-  
ona  
5-Acetil-4-[bis(3,5-diclorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-  
10 3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[bis(4-metoxycarbonilfenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-  
3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[bis(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[bis(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-  
15 ona  
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(3,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(pirimidin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
20 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-8-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(5-nitropiridin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-(1H-indol-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(tiantren-1-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
25 3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]tiofeno-2-carboxilato  
de metilo  
5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(1H-1,2,4-triazol-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
30 5-Acetil-2-etil-4-(2H-indazol-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxilato  
de metilo  
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

- Ácido 3-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]tiofeno-2-carboxílico
- 5-Acetil-2-etil-4-[(3-metilcinnolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilquinolin-8-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(1H-indol-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(6-metoxiquinolin-8-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(5-bromoquinolin-8-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-(3-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-6-(3-fluorofenil)-2-isopropil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(3-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-6-(1H-benzimidazol-2-il)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-6-benzoxazol-2-il-4-[bis-(3-clorofenil)-amino]-2-etil-piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-6-benzoxazol-2-il-4-[bis-(3-fluorofenil)-amino]-2-etil-piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-etil-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2H)-ona
- 3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzamida
- 3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzamida
- 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-[(piridin-3-il)amino]-piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-1-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(2-butilquinazolin-4-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-(1,2-benzisotiazol-3-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona



- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(9H-purin-6-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(piridin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(2-hidroxi-7H-purin-6-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinazolin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(4-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(4,6-dicloropirimidin-2-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(6-hidroxi-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fenilpiridazin-  
3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilquinolin-4-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-(1H-imidazol-2-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(1H-pirazol-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(8-hidroxiquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-(cinnolin-4-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(3-metilisoxazol-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-(1H-indazol-6-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(2-metoxipiridin-4-il)piridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-2-etil-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-(6-metoxipiridin-3-il)piridazin-3(2H)-  
ona  
5-Acetil-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-tien-3-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-Acetil-6-(1-benzofuran-5-il)-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona  
1-Etil-5-[(3-metoxifenil)amino]-N,N-dimetil-6-oxo-3-piridin-3-il-1,6-dihidropiridazina-  
4-carboxamida  
5-[(3-Clorofenil)amino]-1-etil-N-metil-6-oxo-3-piridin-4-il-1,6-dihidropiridazina-4-  
carboxamida  
2-Etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-5-glycoloil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona  
2-Etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-5-(metoxiacetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona  
5-[(Dimetilamino)acetil]-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-

ona

2-Etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-5-[(metilamino)acetil]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

3-[[2-Etil-3-oxo-5-(3-fenilpropanoyl)-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino]benzamida

4-Acetil-5-[(3-clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

16. Un compuesto según la reivindicación 15, que es uno de:

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

15

5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

20

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-8-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(1H-indol-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

25

5-Acetil-6-(3-fluorofenil)-2-isopropil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

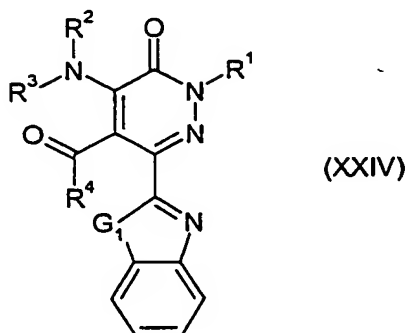
5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(3-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

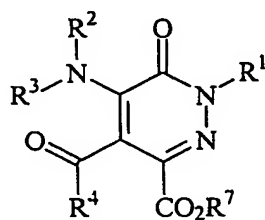
5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona

17. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (XXIV):

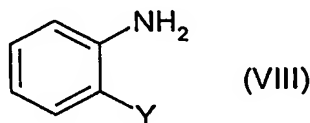


5 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  tienen los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14,  $G_1$  representa un átomo de O, N o S y el anillo de benceno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar un éster de ácido carboxílico de fórmula (VII):

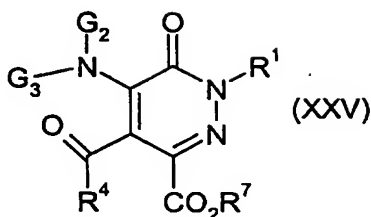


VII

10 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 con una anilina sustituida en posición orto de fórmula (VIII) en presencia de un agente deshidratante.



18. Un compuesto de formula (XXV)



5

en el que G<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo R<sup>2</sup> y G<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo R<sup>3</sup> en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

19. Un compuesto según la reivindicación 18 que es 4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo.

10

20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para usar en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

15

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, mezclado con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

22. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un estado patológico o enfermedad susceptible de aliviarse mediante la inhibición de fosfodiesterasa 4.

23. Uso según la reivindicación 22, en el que el medicamento es para usar en el tratamiento o prevención de un trastorno que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis y enfermedad

del intestino irritable.

5 24. Un método para tratar un sujeto que padece un estado patológico o enfermedad susceptible de aliviarse mediante la inhibición de fosfodiesterasa 4, comprendiendo el procedimiento administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

10 25. Un método según la reivindicación 24, en el que el estado patológico o enfermedad es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis y enfermedad del intestino irritable.

26. Un producto de combinación que comprende:

- 15 (i) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16; y  
(ii) otro compuesto seleccionado de (a) esteroides, (b) agentes inmunosupresores, (c) bloqueadores de los receptores de los linfocitos T y (d) fármacos antiinflamatorios

20 para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

PCT Application  
**EP0314722**



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**